

H. Weber

Mainz 1982



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555010_0008

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Johannes Gutenberg-
Universität Mainz.

Der Einfluß von Meproscillarin
auf die Wasser-, Elektrolyt-
und Zuckerabsorption
im menschlichen Jejunum

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen vorgelegt

von Harald Weber
aus Bad Ems

Mainz 1982

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität Bonn
Univ.-Leiden

Der Verlauf von Ektasien
bei der Menstruation
und die Bedeutung
für die Fruchtbarkeit

Thema: Ektasien

Zur Klärung der Frage des Einflusses
der Menstruation auf die Fruchtbarkeit
des weiblichen Geschlechts



von Dr. med. W. J. J. van
der Velden

Bonn 1902

Dekan: Prof. Dr.med. K.-H. Bäßler

1. Gutachter: Prof. Dr.med. K. Ewe

2. Gutachter: Prof. Dr.med. R. Wanitschke

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Oktober 1982

I N H A L T

Seite

1. Einleitung

1.1. Die intestinale Elektrolyt- und Wasserabsorption	1
1.2. Beeinflussung des intestinalen Transfers durch Sekretagoga	2
1.3. Wirkung von Digitalisglykosiden und Digitaloiden auf aktive Transportvorgänge an Herz und Darm	3
1.4. Pharmakokinetik von Meproscillarlin	5
1.5. Fragestellung	5

2. Material und Methode

2.1. Material

2.1.1. Versuchspersonen	6
2.1.2. Sonde	6
2.1.3. Pumpe	8
2.1.4. Perfusionslösung	8

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsaufbau - Platzierung der Sonde .	8
2.2.2. Versuchsdurchführung	9
2.2.3. Bestimmung von Na^+ , K^+ , Cl^- , Glukose, Xylose	10
2.2.4. Meproscillarlinbestimmung	11
2.2.5.1. PEG E^{14} Bestimmung	11
2.2.5.2. Berechnung der Nettotransferraten . .	11
2.2.6. Statistische Methoden	12

3. Ergebnisse

3.1.1. Der Einfluß von Meproscillarlin auf den Nettotransfer von Elektrolyten, Wasser und Monosachariden am Dünndarm	13
3.1.1.1. Vorversuche	13
3.1.1.2. Hauptversuche	21
3.1.2. Ergebnisse der Bestimmung von Meproscillarlin	25

3.2. Korrelationen	29
3.3. Klinische Symptome bei den Probanden	29
4. Diskussion	
4.1. Zur Wirkungsweise von Meproscillarin	31
4.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	32
4.3. Zur Entstehung von Diarrhöen durch Mepro- scillarin	34
5. Wertetabellen	
5.1. Vorversuche	35
5.2. Hauptversuche	38
Zusammenfassung	44
Literaturverzeichnis	46
Erläuterung der verwandten Abkürzungen	54

1. E I N L E I T U N G

1.1. Die intestinale Elektrolyt- und Wasserabsorption

Die intestinale Schleimhaut des Menschen absorbiert innerhalb von 24 Stunden ca. 8,5 Liter Flüssigkeit: 7 Liter Sekrete (Speichel, Magensaft, etc.) und 1,5 Liter orale Aufnahme.

Der intestinale Transfer kann beim Menschen in vivo direkt durch Darmperfusionen studiert werden. Man hat heute eine fundierte Modellvorstellung über Vorgänge bei der Absorption von Wasser, Elektrolyten und Zuckern durch in vivo- und in vitro-Versuche an verschiedenen Spezies und in verschiedenen Darmabschnitten gewonnen. Diese erleichtern die Deutung der Ergebnisse von in vivo-Perfusionen beim Menschen.

Morphologie und Transfermechanismen der Darmzelle seien zunächst kurz dargestellt, soweit sie für die Belange dieser Arbeit wichtig sind.

Die Saumzellen des Darmepithels besitzen an der dem Lumen zugewandten Seite Mikrovilli, die zur Vergrößerung der absorptiven Fläche führen ("brush border membrane"). Dicht unterhalb der Basis der Mikrovilli gehen die Membranen benachbarter Zellen ineinander über und bilden die sogenannten "tight junctions". Die Durchlässigkeit der "tight junctions" für Wasser und Elektrolyte nimmt im Darm von proximal nach distal ab. Die Seitenwände des interzellulären Spaltes und die Basalwand, mit der die Saumzelle an die lamina propria grenzt, bilden eine weitere Membran, an der sich wichtige Transportvorgänge abspielen. Eine dritte Membran, die von Stoffen auf dem Weg vom Darmlumen ins Blut permeiert werden muß, bildet die Wand der Darmzottenkapillare.

Auf dem Weg vom Darmlumen ins Blut kann eine Substanz die aufgeführten Membranen entweder durch passive Diffusion entlang eines Gradienten, erleichterte Diffusion oder durch aktiven Transport, der für Na^+ vermittelte Transportprozesse mit einem ATP spaltenden Enzymsystem (ATPase) als Energielieferant gekoppelt ist, passieren.

Natriumionen gelangen durch Diffusion in die Darmzelle. Aus der Zelle wird Natrium aktiv in den Interzellularspalt transportiert. Der Abtransport von dort erfolgt passiv über den Blutweg (19). Die Kopplung des Wassertransports an den Transport von Natrium läßt sich durch das von Curran entwickelte Modell erklären (12;13). Der osmotische Druck, der durch die Konzentration von Natriumionen im Interzellularspalt entsteht, führt so zu einem passiven Nachströmen von Wasser und Anionen.

Glukose wird durch einen Carrier im Co-Transport mit Natrium in die Darmzelle transportiert und diffundiert dann passiv ins Blut. Dies führt ebenso zu einer Erhöhung des Natriumtransports in die Darmzelle(13;11;19).

Bezüglich der Xyloseabsorption werden ein Transport durch das Glukosetransportsystem, erleichterte Diffusion mittels eines Carriers und passive Diffusion durch die Darmzelle zusammen mit Wasser und Elektrolyten diskutiert (2;10).

1.2. Beeinflussung des intestinalen Transfers durch Sekretagoga

In vivo- und in vitro-Experimente an verschiedenen Spezies und in verschiedenen Darmabschnitten haben gezeigt, daß Sekretagoga die Absorption von Wasser, Elektrolyten und Monosacchariden hemmen oder sogar eine Umkehr der Transportrichtung, eine Nettosekretion in das Darmlumen, bewirken (9;16;17;20;21;29;42;43;53;54;55).

Als Beispiele für solche Substanzen seien hier aufgeführt: Freie Gallensäuren (Forth und Rummel an der Dünndarmschlinge der Ratte;20), "vasoactive intestinal polypeptide" (Krejs et al am menschlichen Dünndarm;29), Choleratoxin (Field an der isolierten Ileumschleimhaut des Kaninchens;18), Bisacodyl (Forth et al an der abgebundenen Dünndarmschlinge der Ratte; Przybylski am menschlichen Dünndarm in vivo; Ewe und Hölker am menschlichen Dickdarm in vivo; 16;21;43), Oxyphenisatin (Wanitschke und Nell am isolierten Rattendarm;42;47;54), Rhein (Ewe am menschlichen Dünn- und Dickdarm in vivo;17).

Das Choleratoxin und das "vasoactive intestinal polypeptide" verursachen über eine Aktivierung der Adenylatzyklase eine aktive Sekretion in das Darmlumen hinein (18; 29).

Bei anderen Substanzen, wie zum Beispiel Oxyphenisatin, werden als Wirkungsmechanismen eine Permeabilitätssteigerung der "tight junctions" und eine Hemmung der aktiven Absorptionsmechanismen des Darmes diskutiert (42;54;55). Die Absorption wird hierbei soweit vermindert, daß die Sekretion dominiert: Bei Hemmung der Natriumpumpe überwiegt der hydrostatische Druck in das Darmlumen hinein. Bei einer Permeabilitätssteigerung der "tight junctions" wird die Effizienz der Natriumpumpe herabgesetzt, da in den interzellulären Spalt gelangtes Wasser und Elektrolyte über die "leaky junctions" ins Lumen zurückfließen können.

1.3. Wirkung von Digitalisglykosiden und Digitaloiden auf aktive Transportvorgänge an Herz und Darm

1953 entdeckte Schatzmann an Erythrozyten (47;48), daß Herzglykoside den aktiven Transport von Kalium und Natrium durch die Zellmembran hemmen. In den folgenden Jahren untersuchten zahlreiche Forscher die Struktur dieser "Ionenpumpe". Unter ihnen seien Glynn und Skou erwähnt (25;51), die herausfanden, daß es sich bei der Ionenpumpe um ein kompliziert aufgebautes, seine Energie aus der Spaltung von ATP zu ADP gewinnendes Enzymsystem handelt. Es ist in der Zellmembran lokalisiert und besitzt an der Zellinnen- und Zellaußenseite Rezeptoren für die zu transportierenden Stoffe. Im Zellinnern bindet das System Natrium und transportiert dies durch die Zellmembran. An der Zellaußenseite verliert es durch Konformationsänderung seine Affinität für Natrium, das abgegeben wird. Stattdessen bindet es Kalium, das nun in die Zelle transportiert wird. Nach Skou (51) besitzt das System an der Zellinnenseite eine höhere Natrium-, an der Zellaußenseite eine höhere Kaliumaffinität.

Schwartz (50) fand, daß sich Digitalismoleküle an die Natrium-Kalium aktivierbare ATPase binden und dabei entweder die Dephosphorilierung des Phosphoenzyms oder die Phosphorilierung des Dephosphoenzyms verhindern. Nach Allan und Schwartz (1) ist dieser Vorgang reversibel, und die Dissoziation des Glykosids vom Rezeptor beendet die Hemmung der ATPase. Am Herzen führt die Hemmung der Membran-ATPase durch Glykoside zusätzlich zu einer vermehrten Freisetzung von Kalzium. Dies verursacht die erwünschte therapeutische Wirkung (31). Da die Natrium-Kalium-ATPase an aktiven Transportprozessen beteiligt ist, liegt es nahe, daß sie in Organen mit großer absorptiver Leistung besonders aktiv ist. Dies ist der Fall in der Mukosa der Darmschleimhaut. Hafkenschied bestimmte 1972 die ATPase-Aktivität im Rattendarm (28). Hierbei stellte er am Dünndarm von proximal nach distal ein Abnehmen der ATPase-Aktivität fest. Dies korrelierte seiner Meinung nach mit einer unterschiedlichen Transportkapazität für Natriumionen in den betreffenden Darmabschnitten. Mooney und McCarthy (41) isolierten 1974 zwei unterschiedliche Natrium-Kalium aktivierbare ATPase-Typen aus menschlichen Darmzellen. Die beiden ATPase-Typen unterschieden sich im Molekulargewicht. Der eine Typ war nur im Bürstensaum der Darmzelle lokalisiert. Mooney und McCarthy verbanden den einen ATPase-Typ mit dem aktiven Natriumtransport über die Basolateralmembran des Enterozyten, die andere, im Bürstensaum lokalisierte ATPase, mit dem Transport von Glukose und Natrium in die Mukosazelle. Beide ATPasen waren durch das Glykosid Ouabain hemmbar. Forth und Rummel (35;36) stellten an der isolierten Darmschleimhaut von Ratte und Meerschwein ebenfalls eine Hemmung der Darm-ATPase durch Herzglykoside fest.

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, daß Glykoside, die die Darm-ATPase hemmen, den Wasser-, Elektrolyt- und Zuckertransport beeinflussen müßten. Das Ziel vorliegender Arbeit war es, dies am intakten menschlichen Dünndarm zu untersuchen.

1.4. Pharmakokinetik von Meproscillarín

Als Herzglykosid wurde Meproscillarín (ein Bufadienolid) gewählt. Gegenüber dem schon seit längerem bekannten Proscillaridin-A (27;30;58) hat es den Vorteil einer besseren Resorptionsquote nach oraler Gabe (Resorptionsquote ca. 70 % bei Meproscillarín gegenüber ca. 35 % bei Proscillaridin-A).

Meproscillarín verdient zusätzlich klinisches Interesse, da Elimination, Kumulation und Plasmakonzentration relativ unabhängig von der Nierenfunktion sind und die Ausscheidung nach Glukuronidierung durch die Leber überwiegend über die Galle erfolgt. Von dem ähnlich sich verhaltenden Digitoxin unterscheidet es sich durch eine schnellere tägliche Abklingquote von 30 % (3;4;5;6;7;45;52).

1.5. Fragestellung

Da bei der Therapie mit Meproscillarín im Vergleich zu anderen cardiotonen Glykosiden vermehrt Durchfälle auftreten, stellte sich die Frage nach einer Beeinflussung der intestinalen Absorption von Wasser, Elektrolyten und Zuckern durch Meproscillarín.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Material

2.1.1. Versuchspersonen

Insgesamt wurden 10 Versuche (3 Vor- und 7 Hauptversuche) an 8 freiwilligen, männlichen, darmgesunden Probanden durchgeführt. Alle Probanden waren über den Inhalt der Studie informiert.

Abkürzungen im folgenden: V.P. = Versuchsperson

V.V. = Vorversuch

H.V. = Hauptversuch

M.P. = Meproscillarin

Das Alter der V.P. lag zwischen 22 und 28 Jahren.

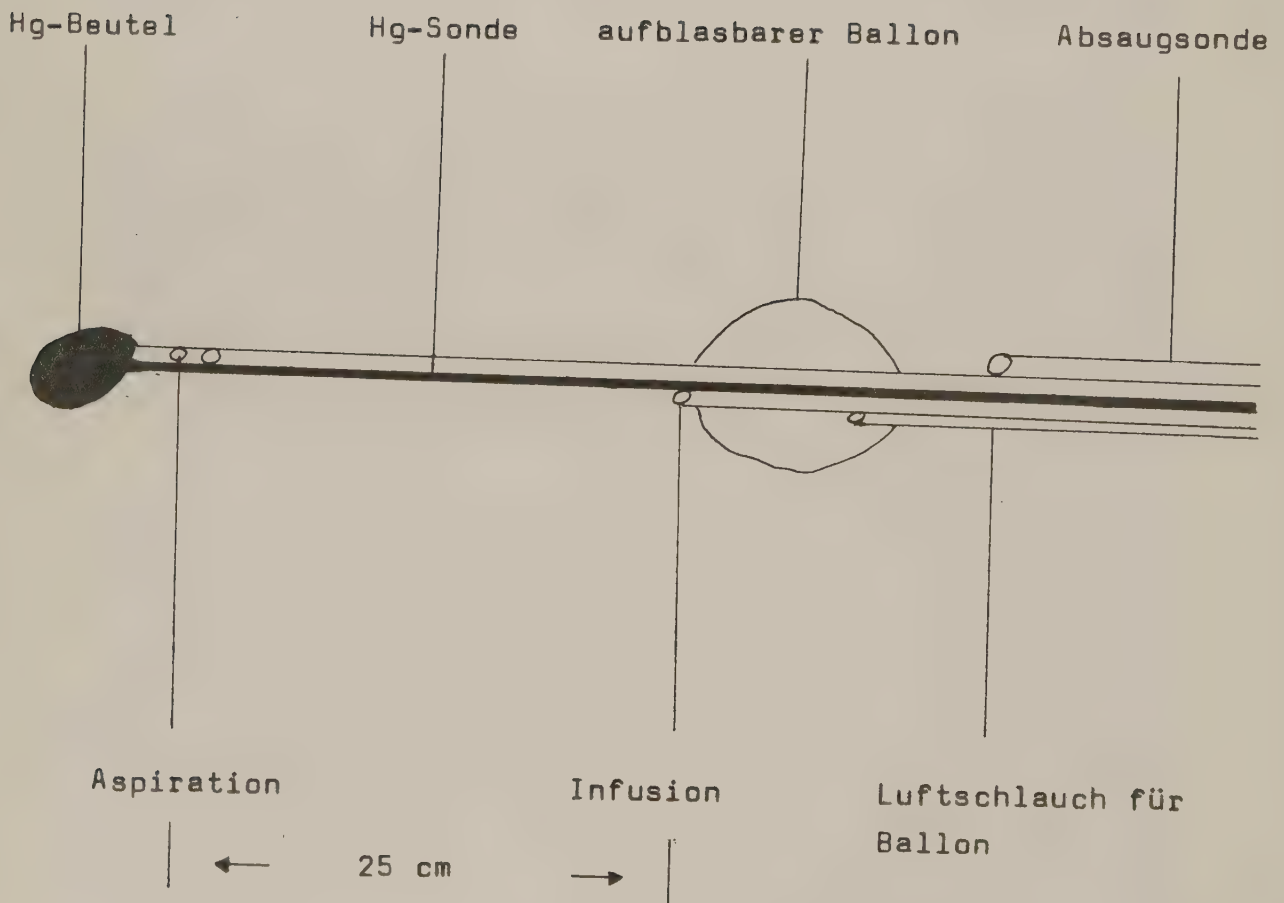
V.V.1 und V.V.3 sowie V.V.2 und H.V.1 wurden an jeweils der gleichen V.P. durchgeführt.

2.1.2. Sonde

Zur Perfusion wurde eine selbstgefertigte vierlumige Perfusionssonde benutzt (modifiziert nach Ewe; 15). Die Durchmesser der drei Lumina, die dem An- und Abtransport von Flüssigkeiten dienten, betrugen ca. 2 mm, der Durchmesser des Luftschlauchs für den aufblasbaren Ballon betrug 1 mm. Zur Schattengebung im Röntgenbild wurde diesen vier Schläuchen noch eine dünne Quecksilbersonde beigelegt (ca. 0,5 mm Durchmesser).

Am distalen Ende der Sonde, welches sich nach ihrer Platzierung im proximalen Jejunum befand, war ein Quecksilberbeutel befestigt. Dieser sollte eine rasche Propulsion der Sonde gewährleisten. Unmittelbar proximal des Quecksilberbeutels wurde das Perfusat zurückgewonnen. Ca. 25 cm proximal von dieser Stelle endete der Perfusionsschlauch, durch den das Perfusat ins Darmlumen gepumpt wurde. Darüber war das Darmlumen durch einen aufblasbaren Ballon verschlossen (40). Dieser sollte einmal gewährleisten, daß das Perfusat nur in distaler Richtung strömen konnte, zum anderen sollte das Einströmen von Magen-, Galle- und Duodenalsekret in den zu untersuchenden Darmabschnitt

verhindert werden. Durch ein an die Luftsonde dieses Ballons angeschlossenes Quecksilbermanometer wurde der Druck während der Versuche kontrolliert und bei etwa 30 mm Hg gehalten. Unmittelbar proximal dieses Ballons endete eine weitere Absaugsonde, um Flüssigkeit, die sich proximal vom Ballon ansammelte, entfernen zu können. Insgesamt war die Sonde 2,5 m lang.



2.1.3. Pumpe

Vorversuche:

Die Flüssigkeit wurde mit einer Rollpumpe mit konstanter Pumpleistung (5 ml/min) in den Darm geleitet. Das Totraumvolumen betrug ca. 40 ml.

Hauptversuche:

Für die Hauptversuche wurde eine Pumpe verwandt, die mit 50 ml Perfusorspritzen arbeitete; das Totraumvolumen war hierdurch auf 5 ml (=Volumen des Perfusionsschlauchs) reduziert.

Die Perfusionsgeschwindigkeit bei den Hauptversuchen betrug 6 ml/min.

2.1.4. Perfusionslösung

Als Perfusionslösung wurde eine modifizierte Tyrodelösung benutzt (53).

Sie enthielt(in mmol/l) :

Na^+	115;	K^+	5;	Cl^-	95;
HCO_3^-	25;	Glukose	11,2;		
Xylose	11,2;	PEG	5 g/l;		
^{14}C -PEG	5 $\mu\text{Ci/l}$;				
Äthanol	reinst 0,6 g/l				
(Elektrolyte als NaCl,					
NaHCO ₃ , KCl)					

M.P. wurde der Standardlösung in der jeweiligen Konzentration zugesetzt, die dem Versuchsschema entnommen werden kann (siehe 2.2.2.).

2.2. Methoden

2.2.1. Versuchsaufbau - Platzierung der Sonde

Die Perfusion wurde jeweils morgens an nüchternen Probanden durchgeführt. Die Sonde wurde geschluckt und röntgenologisch plaziert. Die gewünschte Lage war erreicht, wenn der Ballon in der Höhe des Treitzschen Ligamentes angelangt war. Die Platzierung wurde durch einen ca. 1 mm dicken Stahldraht im längsten Sondenschlauch beschleunigt. Nachdem die Sondenspitze den

Pylorus passiert hatte (pH-Kontrolle), wurde dieser Draht unter Röntgenkontrolle bis auf die Höhe des Pylorus zurückgezogen und die Sonde daraufhin ein Stück vorgeschoben. Die durch den Führungsdraht entstandene *vis a tergo* ermöglichte ein leichtes und rasches Vorschieben der Sonde im Dünndarm. Zusätzlich wurde die Propulsion der Sonde in das Jejunum durch mehrmaliges Aufblasen des Ballons beschleunigt. Diese Maßnahmen ermöglichten eine Platzierung der Sonde innerhalb 90 Minuten.

Nach erfolgter Platzierung der Sonde wurden im Perfusionsraum der Luftschlauch für den Ballon an ein Hg-Manometer und der Perfusionsschlauch an die Pumpe angeschlossen. Der Aspirationsschlauch und die proximal vom Ballon befindliche Absaugsonde wurden in Gefäße geführt, die unterhalb des Lageniveaus der Versuchsperson standen. Das Perfusat konnte also *per gravitatem* ablaufen. Lief es nicht spontan, wurde es intermittierend angesaugt.

2.2.2. Versuchsdurchführung

Nach Beginn der Perfusion wurde das Dünndarmsegment zunächst eine Stunde lang mit Standardlösung gespült und äquilibriert. In dem nun folgenden Versuch wurde außer dem Meproscillarin das Anthrachinonderivat Rhein untersucht (Ewe; 17). Beide Substanzen wurden in randomisierter Reihenfolge gegeben; die Länge der zwischen der Gabe der Medikamente liegenden Standardperiode, in der die Wirkung des zuerst gegebenen Medikaments abklingen sollte, wurde durch die Vorversuche ermittelt. Bei V.V.1 und V.V.3 sowie bei H.V.1 bis H.V.4 wurde das Rhein vor dem M.P. gegeben. Der Versuchsverlauf und die verwendeten Konzentrationen an M.P. sind dem Versuchsschema zu entnehmen. Die bei V.V.2 bis H.V.7 applizierte Menge M.P. (2 mg) entsprach in ihrer biologischen Verfügbarkeit ungefähr der von Belz et al an gesunden Probanden getesteten Dosis (3;6). Das Perfusat wurde in fünfminütigen Abständen gesammelt. Darin wurden PEG, Na^+ , K^+ , Cl^- , Glukose und Xylose bestimmt. Die während einer Sammelperiode aufgefangenen Flüssigkeitsvolumina waren sehr variabel: kleiner 0,5 ml bis 80 ml. In einigen Sammelperioden war daher die Menge des aufgefangenen

Perfusats zu gering, um außer PEG alle anderen Bestimmungen daraus vorzunehmen. Die Transitzeit für Rhein (=Zeit zwischen Beginn der Perfusion mit rotem Rhein und einer Rotfärbung des aufgefangenen Perfusats) betrug bei den V.V. 10 bis 20 Minuten, bei den H.V. 5 bis 10 Minuten.

Versuchsschema

	Dauer der Perfusion mit Standardlösung	Dauer der Perfusion mit Standardlösung + M.P. - Konzentration von M.P. in mg%				Dauer der Perfusion mit Standardlösung nach Absetzen des M.P.
V.V.1	20 min	20min 0,005	20min 0,015	20min 0,045	20min 0,125	60 min
V.V.2	30 min	20 min 0,25	20 min 0,5	20 min 1,25		70 min
V.V.3	25 min	20 min 0,25	20 min 0,5	20 min 1,25		120 min
H.V.	45 min		35 min 1,0			200 min

2.2.3. Bestimmung von Na^+ , K^+ , Cl^- , Glukose, Xylose
 Na^+ und K^+ wurden flammenphotometrisch im Eppendorf-Photometer bestimmt, Cl^- im Eppendorf-Chloridmeter.

Die Glukosebestimmung erfolgte am Autoanalyser SMA 6/60. Xylose reagierte mit 4-Bromanilin zu einem roten Farbstoff, dessen Extinktion am Eppendorf-Photometer bei 546 nm der Xylosekonzentration proportional war (39).

2.2.4. Meproscillarinbestimmung

Bei einigen Proben von H.V. 2 und H.V. 6 wurde der Gehalt an M.P. bestimmt. Diese Bestimmung wurde von Professor Belz, dem an dieser Stelle dafür gedankt sei, nach dem ^{86}Rb Essay (6) durchgeführt.

2.2.5.1. PEG C^{14} Bestimmung

Die Radioaktivität von Polyäthylen-1,2- C^{14} -Glykol wurde im Packard Betaszint BF 5000 bei zehnminütiger Zählung bestimmt, wobei Instagel als Szintillator diente.

2.2.5.2. Berechnung der Nettotransferraten

Da PEG als vom Darm nicht absorbierbare Substanz diesen quantitativ wieder verläßt, läßt sich der intestinale Wassertransfer nach folgender Formel berechnen (Ewe, Summerskill; 14) :

$$\text{Wasserbewegung ml/min} = \text{Vol ein/min} \times \left(1 - \frac{\text{PEG ein}}{\text{PEG aus}} \right)$$

Ein positives Ergebnis bedeutet Nettoabsorption, ein negatives Nettosekretion.

Die absorbierte bzw. sezernierte Menge einer gelösten Substanz in Prozent der Angebotslösung pro Minute (=y) wurde wie folgt berechnet:

$$y = 100 - 100 \left(\frac{\text{Subst. aus}}{\text{Subst. ein}} \times \frac{\text{PEG ein}}{\text{PEG aus}} \right)$$

Die Umrechnung in mg/min bzw. Mikromole/min lautet:

$$\text{mg/min} = \frac{y}{100} \times \text{Subst. ein/min} = X$$

$$\text{Mikromole/min} = \frac{X \times 1000}{\text{Molekulargewicht}}$$

2.2.6. Statistische Methoden

Die Standards wurden zehnfach bestimmt und der Mittelwert für die Berechnungen verwandt. Von den 7 H.V., die unter gleichen Bedingungen stattfanden, wurden Mittelwerte, Standardabweichungen und Standardabweichungen der Mittelwerte berechnet. Außerdem wurden für jeden H.V. die Korrelationen zwischen den Nettobewegungen der einzelnen Substanzen bestimmt. Pro Versuch wurden 15 Korrelationskoeffizienten berechnet.

3. E R G E B N I S S E

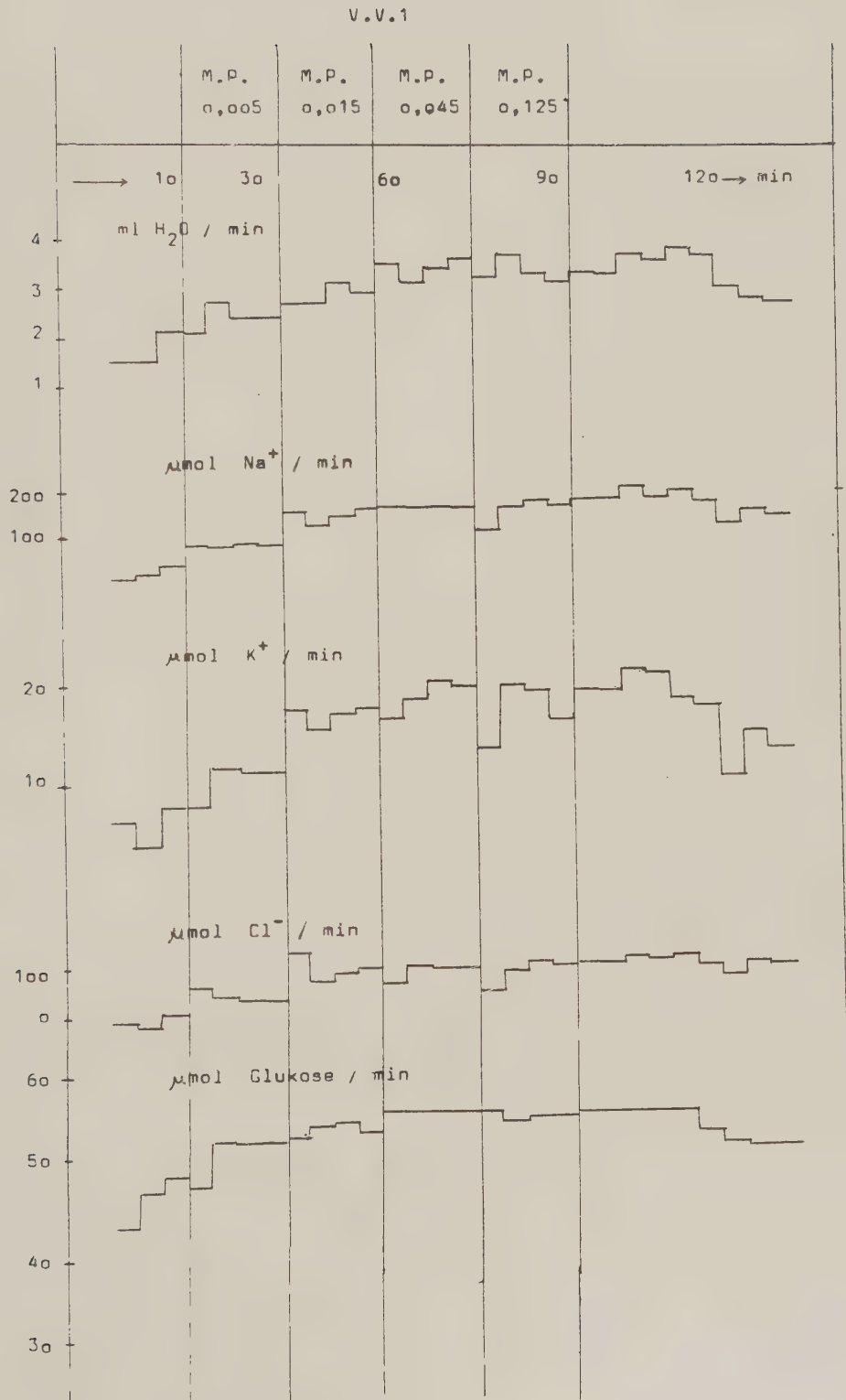
3.1.1. Der Einfluß von Meproscillarín auf den Nettotransfer von Elektrolyten, Wasser und Monosacchariden am Dünndarm

3.1.1.1. Vorversuche

Bei V.V.1 erfolgte eine Absorption von Wasser, Elektrolyten und Glukose sowohl unter Standardbedingungen als auch unter der Perfusion mit M.P. in Konzentrationen von 0,005 bis 0,125 mg%.

Nettotransferraten aus V.V.1 von H_2O (in ml/min) und den Elektrolyten Na^+ , K^+ , Cl^- sowie Glukose (in $\mu\text{mol/min}$).

Die unter M.P. angegebenen Konzentrationen (in mg%) wurden in dem betreffenden Zeitraum der Standardlösung zugesetzt.



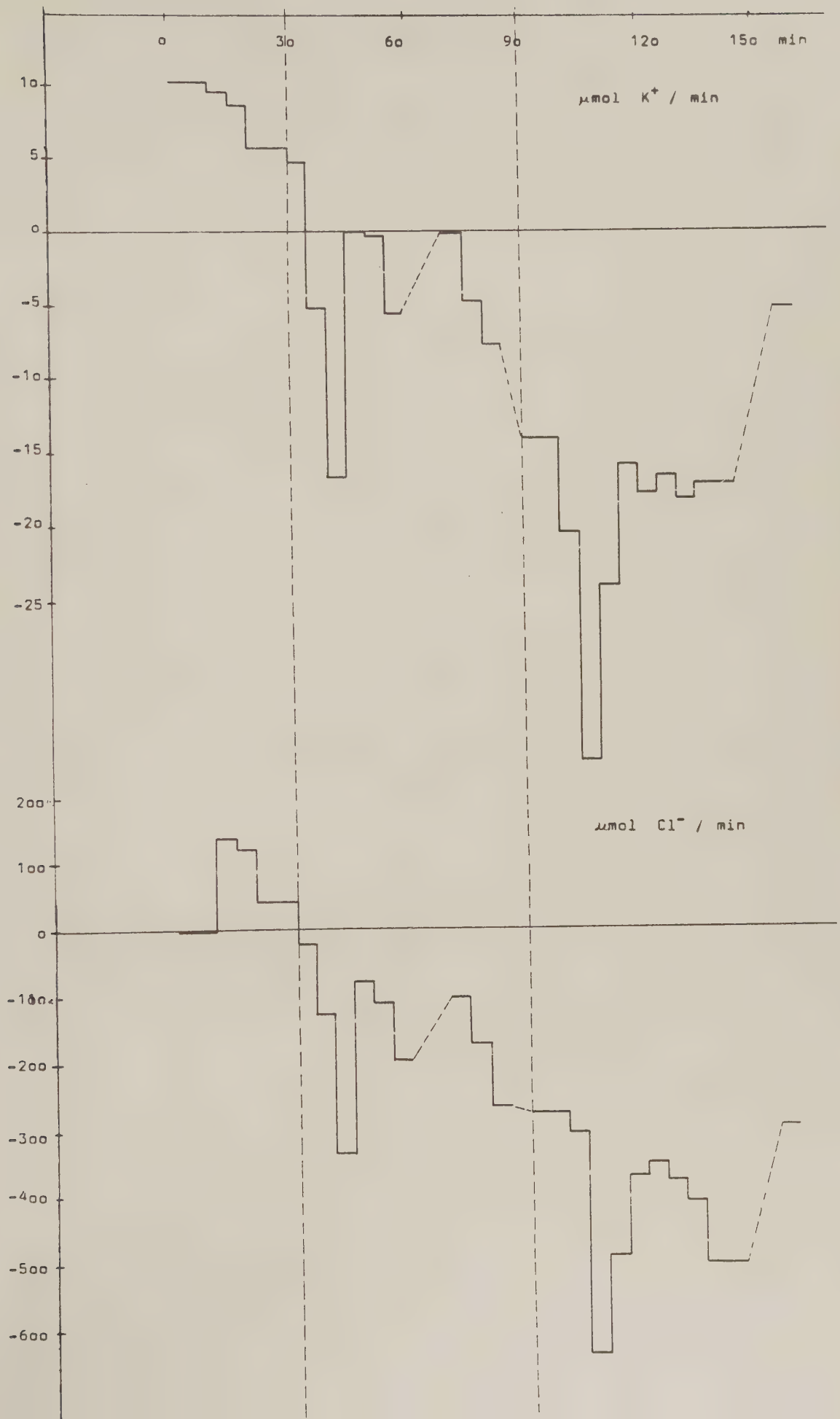
Bei V.V.2 dagegen zeigte sich unter der Perfusion mit M.P. in Konzentrationen von 0,25 bis 1,25 mg% ein Rückgang der Absorption und 30 Minuten nach Absetzen des M.P. eine Sekretion von maximal 3 ml H_2O /min und 500 μ mol Na^+ /min. Die Glukoseabsorption wurde 20 Minuten nach Absetzen des M.P. um ca. 50 % vermindert.

Nettotransferraten aus V.V.2
von H_2O (in ml/min), Na^+ und
Glukose (in μ mol/min).



Das Absorptions- bzw. Sekretionsverhalten von K^+ und Cl^- verlief bei V.V.2 annähernd parallel zum H_2O - und Na^+ -Nettotransfer.

Nettotransferraten aus V.V.2
von K^+ und Cl^- (in $\mu mol/min$)



Bei V.V.3 erfolgte nach Applikation von M.P. ebenfalls ein Rückgang der Absorption und etwa 70 Minuten nach Absetzen des M.P. eine Sekretion von Wasser und Elektrolyten, die jedoch mit maximal 0,5 ml H_2O /min und 200 $\mu\text{mol Na}^+$ /min weniger ausgeprägt war als bei V.V.2. Die Glukoseabsorption wurde 30 Minuten nach Absetzen des M.P. um ca. 50 % vermindert.

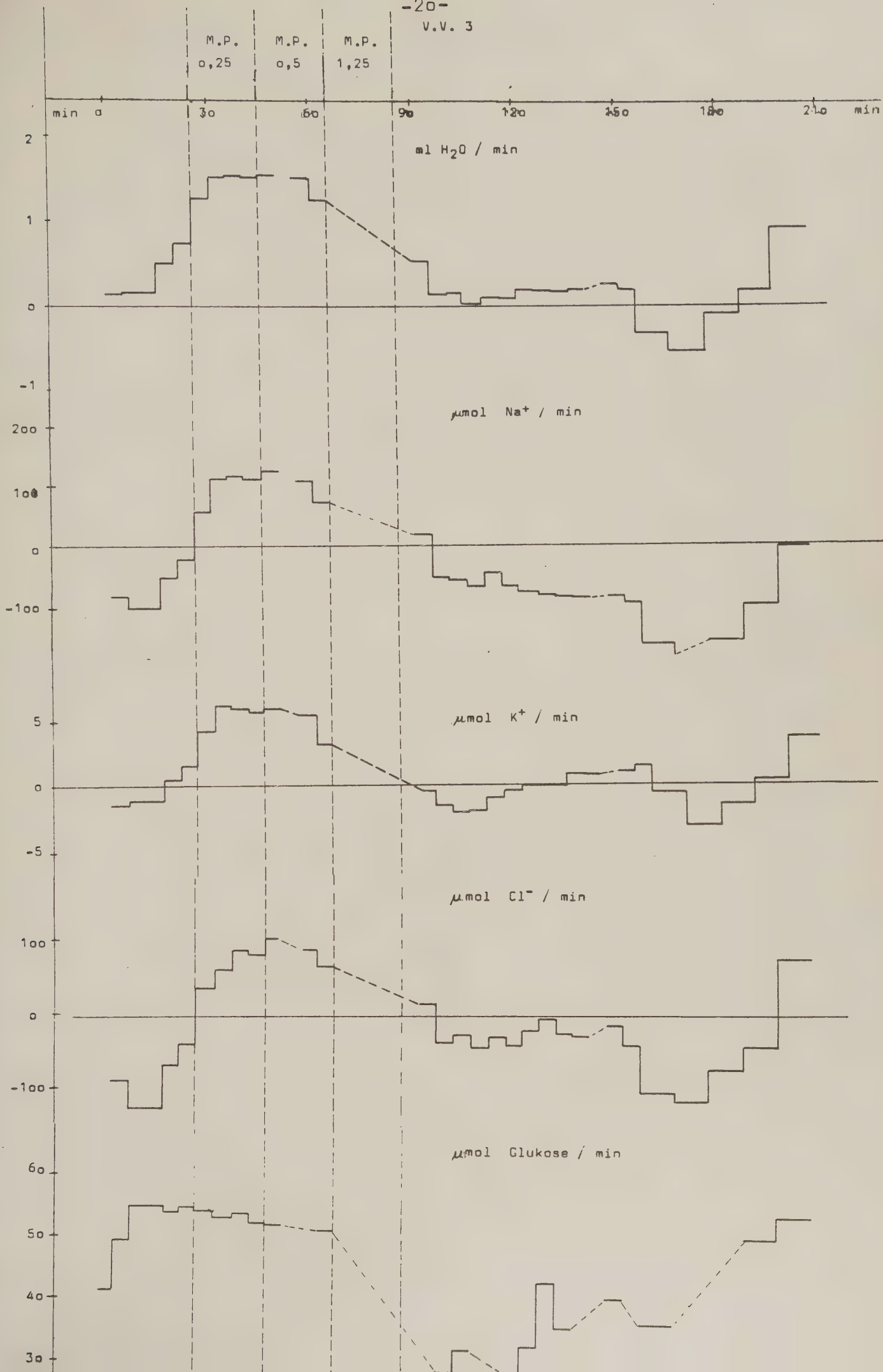
Nettotransferraten aus V.V.3
von H_2O (in ml/min) und den
Elektrolyten Na^+ , K^+ , Cl^-
sowie Glukose (in $\mu\text{mol/min}$).

-20-
V.V. 3

M.P.
0,25

M.P.
0,5

M.P.
1,25



3.1.1.2. Hauptversuche

Unter der Perfusion mit M.P. erfolgte ein Rückgang der Absorption von Wasser und Elektrolyten, die schließlich in eine Nettosekretion überging. Die Sekretion durchlief im Durchschnitt 40 Minuten nach Absetzen des M.P. ein Maximum und bildete sich dann wieder zurück. 90 bis 120 Minuten nach Beendigung der Perfusion mit M.P. waren die Ausgangswerte wieder erreicht.

Die Absorptions- bzw. Sekretionskurven von Natrium, Chlorid und Wasser verliefen annähernd parallel.

Der Rückgang der Kaliumabsorption erfolgte im Vergleich zu Natrium und Wasser rascher, und auch das Maximum der Kaliumnettosekretion lag im Durchschnitt 15 Minuten früher als das Maximum der Natrium-, Chlorid- und Wassersekretion.

Mittelwerte mit Standardabweichungen der Mittelwerte aus den 7 Hauptversuchen von H_2O (in ml/min), Na^+ u. K^+ (in $\mu\text{mol/min}$).
M.P. wurde in dem gekennzeichneten Zeitraum in der Konzentration von 1 mg% der Standardlösung zugesetzt.

$\bar{X} \pm \text{SDM}$

M.P.
1,0

mino

50

60

90

120

150

180

210

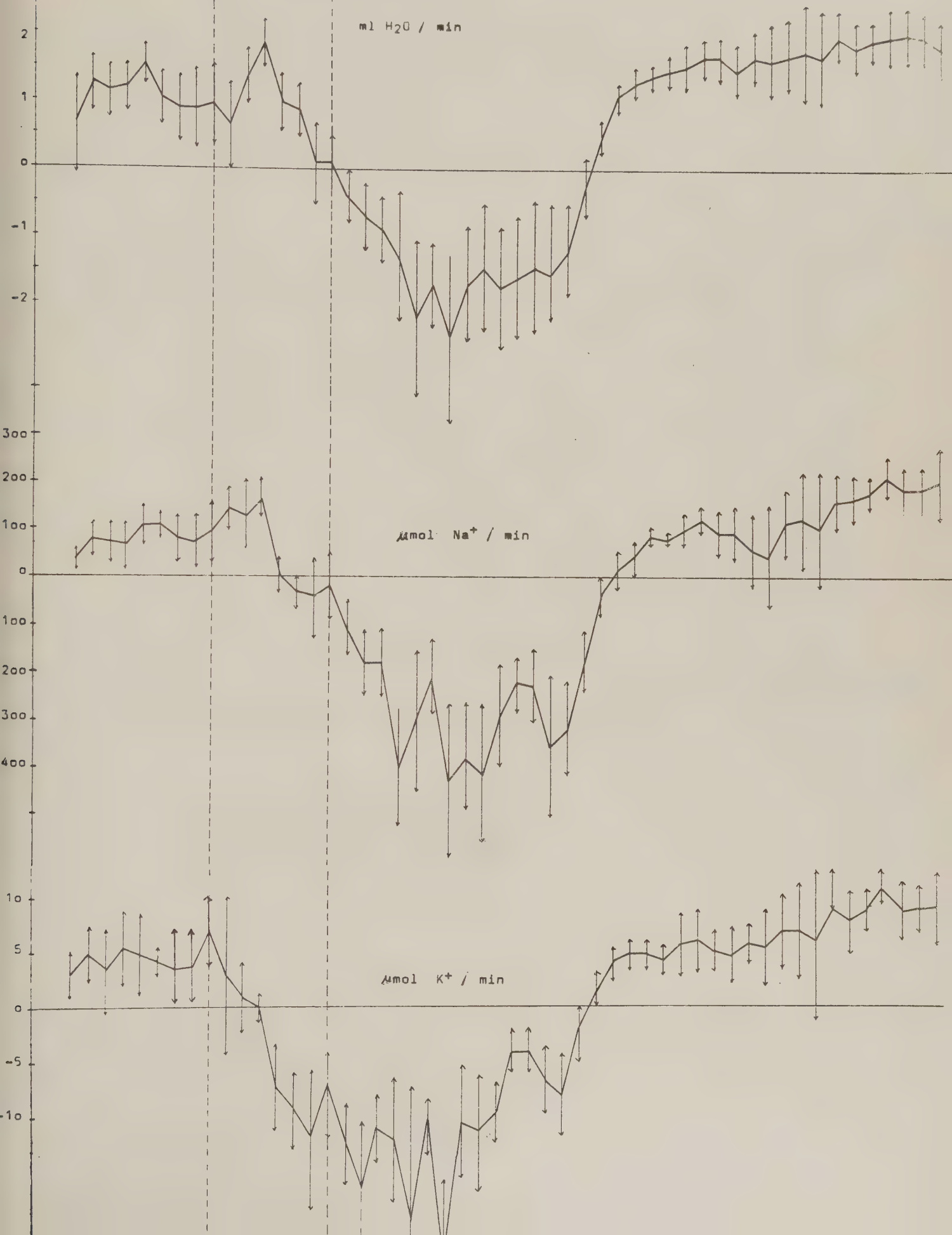
240

260

ml H₂O / min

$\mu\text{mol Na}^+ / \text{min}$

$\mu\text{mol K}^+ / \text{min}$



Glukose wurde unter Standardbedingungen nahezu völlig absorbiert; teilweise war im aufgefangenen Perfusat keine Glukose mehr nachweisbar. Durchschnittlich 30 Minuten nach Absetzen des M.P. wurde die Glukoseabsorption um mehr als die Hälfte vermindert. In einigen Versuchen (H.V.2 u. H.V.3) wurde weniger als 10 % des Kontrollwertes absorbiert. Die Ausgangswerte für die Glukoseabsorption waren etwa 90 Minuten nach Absetzen des M.P. wieder erreicht.

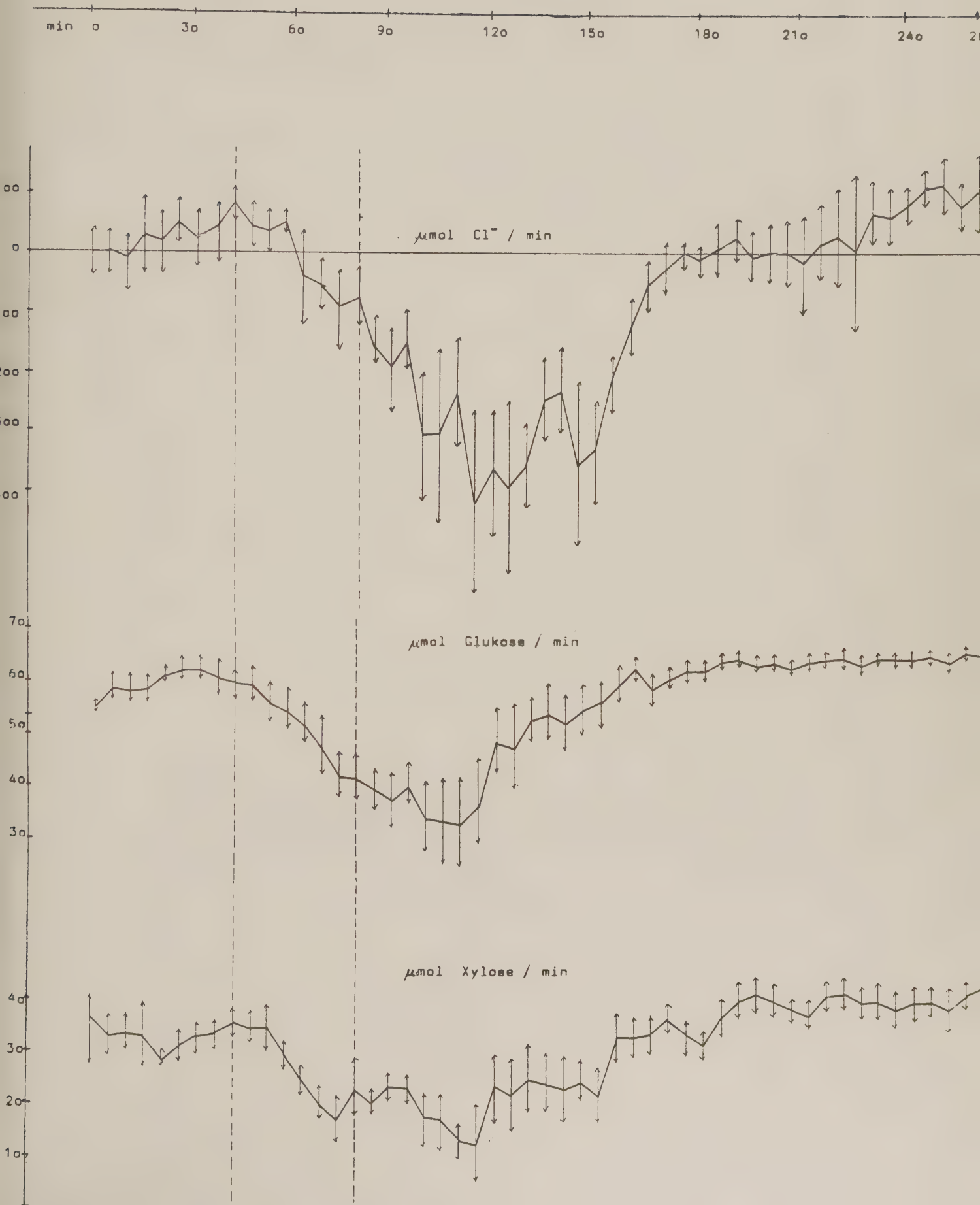
Xylose wurde unter Standardbedingungen zu 50 bis 70 % (bezogen auf Xylosegehalt der Standardlösung) absorbiert. Es erfolgte eine Verminderung der Xyloseabsorption auf maximal 10 bis 20 % des Kontrollwertes ca. 35 Minuten nach Absetzen des M.P.. Dies geschah ungefähr parallel zu den Änderungen der Wasser- und Elektrolytbewegungen.

In Bezug auf Wasser- und Elektrolytverschiebungen sprachen die Versuchspersonen recht unterschiedlich an : bei H.V.4 und H.V.5 erfolgte nach Gabe von M.P. eine Sekretion von maximal 1 ml H_2O /min und 250 $\mu\text{mol Na}^+$ /min; bei H.V.1 und H.V.6 eine Sekretion von 1,5 - 3 ml H_2O /min und 300 - 500 $\mu\text{mol Na}^+$ /min; bei H.V.2 und H.V.7 eine Sekretion von mehr als 4 ml H_2O /min und 800 $\mu\text{mol Na}^+$ /min.

Die Verminderung der Glukoseabsorption nach der Perfusion mit M.P. war bei den einzelnen Probanden gleichmäßiger ausgeprägt.

Die genauen Einzelmeßwerte können den Wertetabellen unter Punkt 5. entnommen werden.

Mittelwerte mit Standardabweichungen der Mittelwerte aus den 7 Hauptversuchen von Cl^- , Glukose und Xylose (in $\mu\text{mol/min}$).

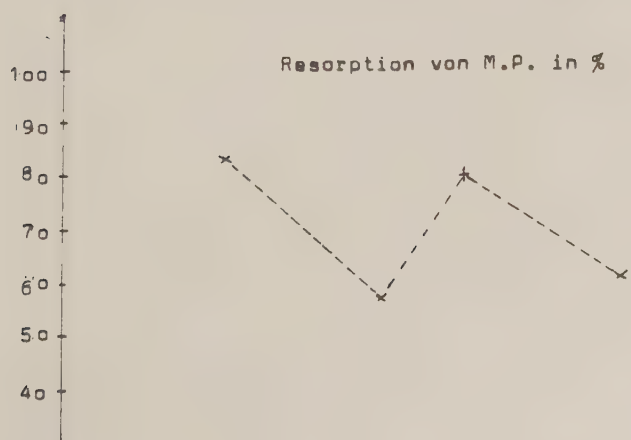
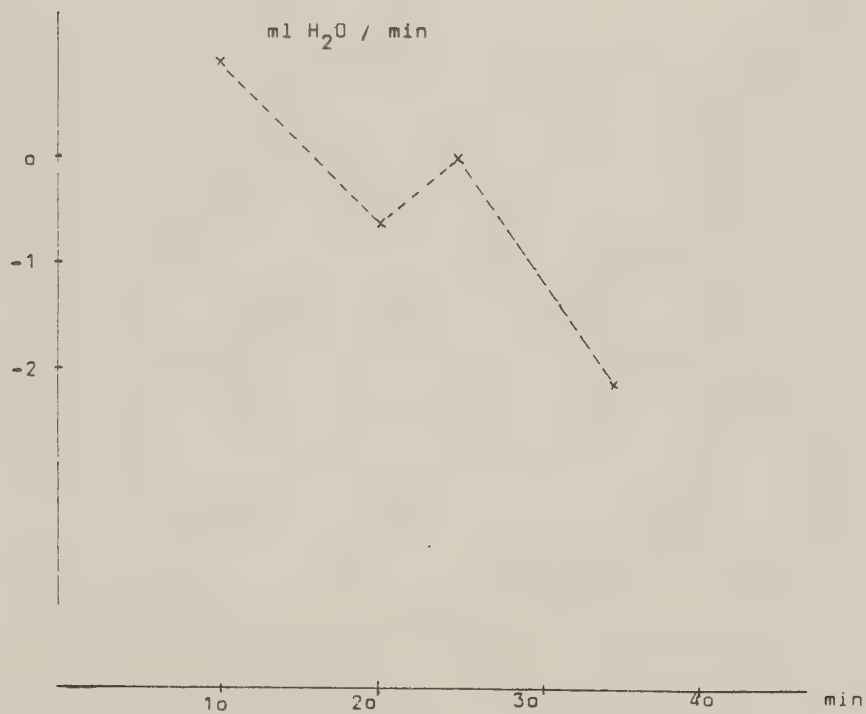
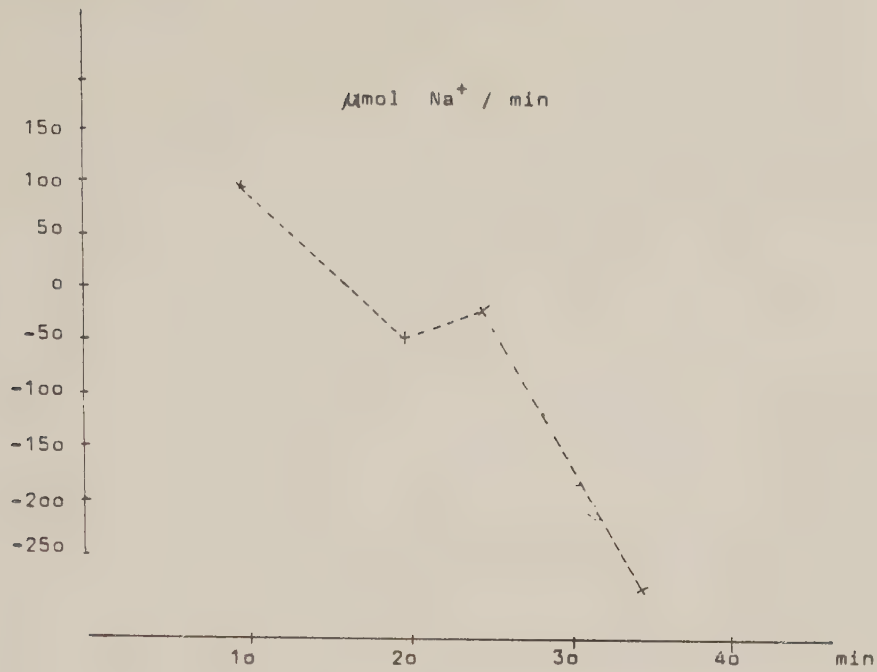


3.1.2. Ergebnisse der Bestimmung von Meproscillarín

Die bei H.V.2 und H.V.6 während der 35 Minuten dauernden Perfusion mit M.P. gefundenen Resorptionsquoten von M.P. aus dem Darmlumen wurden zusammen mit den korrespondierenden Meßwerten des Wasser- und Natriumtransfers graphisch dargestellt.

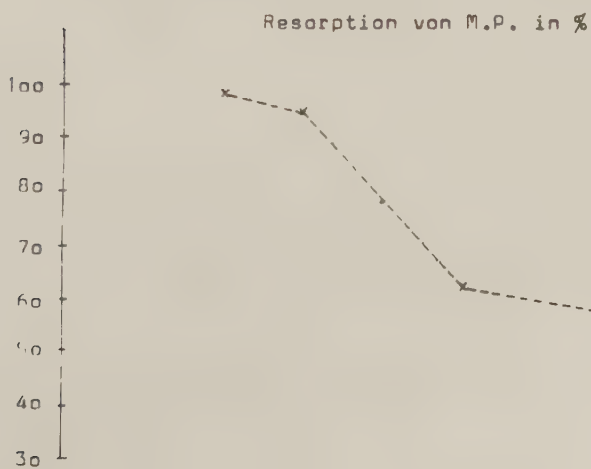
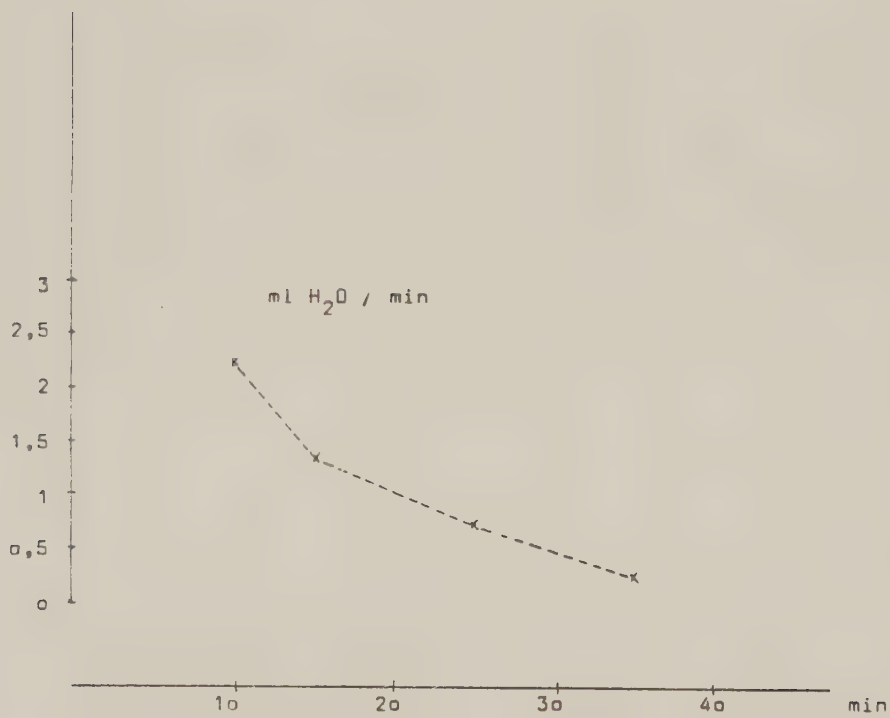
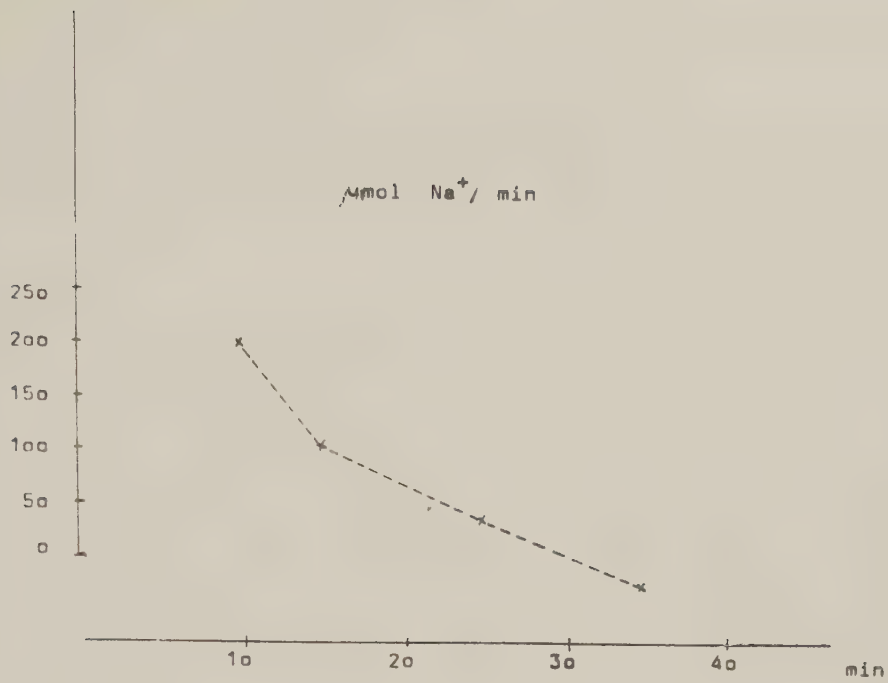
Bei H.V.2 konnten 30 und 70 Minuten nach Absetzen des M.P. noch 0,13 bzw. 0,03 μg M.P. pro ml Perfusat nachgewiesen werden. Dies entspricht 1 % bzw. 0,3 % der applizierten Konzentration.

Gegenüberstellung der Netto-
transferraten von Na^+ (in
 $\mu\text{mol/min}$) und H_2O (in ml/min)
und der Resorptionsquote von
M.P. (in % der Angebotslösung)
aus H.V.2.



Gegenüberstellung der Netto-
transferraten von Na^+ (in
umol/min) und H_2O (in ml/min)
und der Resorptionsquote von
M.P. (in % der Angebotslösung)
aus H.V.6.

H.V. 6



3.2. Korrelationen

Die engsten Korrelationen bestanden zwischen den Wasser-, Natrium- und Chloridbewegungen. Hier verlaufen die Kurven der Nettotransporte bei den Einzelversuchen und bei den Mittelwerten annähernd parallel.

Kalium korrelierte mit Wasser und den anderen Elektrolyten im Durchschnitt etwas geringer; die Kaliumnettosekretion hatte im Durchschnitt ein früheres Maximum als die Wasser-, Natrium- und Chloridnettosekretion.

Glukose korrelierte mit dem Wassertransport geringer als die Elektrolyte. Die Korrelationskoeffizienten zwischen Glukose und den Elektrolyten waren bei den einzelnen Versuchen unterschiedlich.

Xylose korrelierte enger mit der Wasserbewegung als Glukose. Ein Vergleich zwischen Xylose- und Elektrolytbewegung zeigte, daß die höchste Korrelation zwischen Xylose und Kalium bestand. Mit allen Elektrolyten korrelierte die Xylose im Durchschnitt höher als die Glukose.

Die Korrelationskoeffizienten zwischen Glukose und Xylose schwankten recht stark. Dort, wo die Glukose enger mit der Wasserbewegung korrelierte, stand im allgemeinen auch ein höherer Korrelationskoeffizient für Glukose und Xylose.

3.3. Klinische Symptome bei den Probanden

Alle Probanden klagten während des Versuchs zeitweise über Übelkeit, Druckgefühl in der Magengegend und Kopfschmerzen. Es ließ sich jedoch keine Relation zwischen diesen Symptomen und der Applikation der Testsubstanz feststellen.

Bei nur einem Probanden (H.V.3) mußte deswegen die Untersuchungsdauer verkürzt werden.

Nach Beendigung der Perfusion (im Durchschnitt zwischen 15 und 17 Uhr) waren alle Versuchspersonen innerhalb ca. 6 Stunden beschwerdefrei.

Nach Versuchsende trat bei den Probanden zeitweise Durchfall auf.

Korrelationskoeffizienten der 7 Hauptversuche

x_i	y_i	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA
H_2O / Na^+		0,98	0,98	0,57	0,88	0,95	0,99	0,99	0,90	0,16
H_2O / K^+		0,89	0,86	0,92	0,81	0,78	0,95	0,97	0,89	0,07
H_2O / Cl^-		0,93	0,99	0,97	0,93	0,87	0,98	0,99	0,95	0,05
H_2O / Gluc.		0,84	0,81	0,71	0,47	0,54	0,53	0,82	0,67	0,16
H_2O / Xyl.		0,69	0,94	0,79	0,73	0,68	0,73	0,88	0,77	0,10
Na^+ / K^+		0,92	0,78	0,76	0,72	0,64	0,90	0,95	0,81	0,12
Na^+ / Cl^-		0,95	0,79	0,63	0,95	0,89	0,99	0,99	0,89	0,13
K^+ / Cl^-		0,86	0,79	0,85	0,75	0,70	0,90	0,96	0,83	0,09
Na^+ / Xyl.		0,66	0,83	0,66	0,71	0,53	0,72	0,87	0,71	0,11
K^+ / Xyl.		0,62	0,86	0,93	0,93	0,84	0,71	0,88	0,82	0,13
Xyl./ Cl^-		0,68	0,88	0,83	0,73	0,59	0,76	0,86	0,76	0,10
Gluc/ Xyl.		0,59	0,92	0,90	0,89	0,61	0,28	0,89	0,73	0,24
Na^+ / Gluc.		0,83	0,81	0,76	0,42	0,52	0,47	0,81	0,66	0,19
K^+ / Gluc.		0,78	0,76	0,90	0,85	0,48	0,57	0,83	0,74	0,16
Gluc/ Cl^-		0,77	0,79	0,86	0,34	0,33	0,38	0,79	0,61	0,24

4. D I S K U S S I O N

4.1. Zur Wirkungsweise von Meproscillarin

In der durchgeführten Studie könnte gezeigt werden, daß über eine Perfusionssonde appliziertes Meproscillarin in der Konzentration von 1 mg% am menschlichen Dünndarm eine reversible Umkehr des Nettotransfers von Wasser und Elektrolyten bewirkt. Die Glukose- und Xyloseabsorption wurde unter der Meproscillarinperfusion zu über 50 % eingeschränkt.

Die in V.V.1 applizierte Konzentration von maximal 0,125 mg% Meproscillarin war zur Erzielung dieser Wirkung offensichtlich zu niedrig. Ein Vergleich zwischen V.V.1 und V.V.3 deutet auf eine Dosisabhängigkeit der Wirkung von Meproscillarin am Darm hin, zumal sich in V.V.3 bei der gleichen Versuchsperson nach einer höher dosierten Meproscillaringabe (0,25 - 1,25 mg%) ein deutlicher Effekt zeigte.

Die Wirkung auf die intestinale Elektrolyt- und Wasserabsorption läßt sich über eine Hemmung der in 1.1. beschriebenen Natriumpumpe an der basolateralen Zellmembran des Enterozyten erklären, analog zu bekannten Befunden von Glykosiden an ATPase-Systemen. Die beobachtete Nettosekretion von Wasser und Elektrolyten in das Darmlumen hinein ließe sich damit erklären, daß die ATPase vermittelte Absorption bis zu einem Dominieren der Sekretion vermindert wurde.

Es wurde ferner auf den Verbund von Natrium- und Zuckertransport hingewiesen. Dies erklärt die beobachtete Hemmung der Glukoseabsorption. Durch die ins Lumen gerichtete Flüssigkeitsbewegung kann außerdem zusätzlich Glukose mitgerissen werden (solvent drag).

Die Hemmung der Xyloseabsorption erklärt sich über eine Kopplung an Wasser- und Elektrolytbewegungen. Der Darm absorbiert die Glykosidmoleküle, sie verschwinden aus Lumen und Mukosa; damit läßt sich der Rückgang der beobachteten Wirkung erklären. Nicht absorbierte Glykosidmoleküle werden in andere Darmabschnitte weitertransportiert und teilweise resorbiert.

Forth et al zeigten 1969 am Katzendarm an Hand verschiedener radioaktiv markierter Glykoside, deren Konzentration sie nach Applikation im Portalvenenblut bestimmten, daß Glykoside innerhalb weniger Minuten via Darmzelle ins Pfortaderblut gelangen (23) und von dort in den großen Kreislauf.

Lauterbach deutete die Glykosidabsorption als Überlagerung eines aktiven Transportprozesses und passiven Diffusionsprozesses (33;34). Mens et al (38), Godfraind (26) und Ruiz Torres (46) bestätigten diese Vermutung, wohingegen Caldwell für die Ouabainabsorption bei der Ratte einen ausschließlich passiven Prozeß annahm (8).

4.2. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

Eine Hemmung aktiver Transportmechanismen am Darm durch Glykoside und die in dieser Arbeit erstmals am Menschen experimentell gezeigten Auswirkungen auf den Wasser-, Elektrolyt- und Zuckertransfer ist von zahlreichen Autoren im Tierexperiment an verschiedenen Spezies gezeigt worden, wovon folgende Untersuchungen als Beispiele aufgezeigt seien:

Lauterbach (32) perfundierte isolierte Dünndärme von Ratte und Meerschweinchen mit Lösungen, die steigende Konzentrationen des Herzglykosids Convallatoxin enthielten (25 - 400 $\mu\text{mol/l}$). Am Rattendarm konnte er bei diesen Glykosidkonzentrationen keine Hemmung der enteralen Transportprozesse feststellen. Beim Meerschweinchen dagegen beobachtete er mit steigender Glykosidkonzentration eine zunehmende Hemmung der intestinalen Absorption von Natrium, Kalium, Glukose und Kalzium. Die als passiven Vorgang angesehene Absorption von Harnstoff fand er nicht beeinflußt.

Forth und Rummel zeigten eine Verringerung der Absorption von Kalzium, Glukose Natrium und Wasser am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens nach Perfusion von Digitoxin, Ouabain und Proscillaridin (22).

Van Rees perfundierte die abgebundene Dünndarmschlinge lebender Ratten mit Salzlösung und stellte eine Hemmung

der Natrium-, Chlorid und Wasserabsorption nach der Gabe von Ouabain fest(44).

Giordana et al stellten ebenfalls eine Hemmung der Natriumpumpe durch Ouabain am Dünndarm des Kaninchens fest (24).

Auch die oben aufgeführten Autoren erklären ihre Ergebnisse über eine Hemmung des ATPase-Systems durch Glykoside (22;24;32;44).

Die Hemmung der Na^+ , K^+ -ATPase durch Herzglykoside ist mittlerweile an Darmpräparaten sowohl von Tieren als auch von Menschen untersucht worden.

Hafkenschied' stellte die Existenz einer durch Ouabain hemmbaren ATPase im gesamten Rattendarm fest (28).

Nach Leopold et al (35) ist die Empfindlichkeit der Darm-ATPase gegen Glykoside speziesabhängig. Er führt das darauf zurück, daß bei einer glykosidunempfindlichen Spezies - es handelt sich in seinem Fall um die Ratte - mehr Glykosidmoleküle an unspezifische Bindungsstellen der Zellmembran als an das ATPase-System binden. Er fand außerdem, daß Glykoside - er untersuchte Peruvosid, Digitoxin, Proscillaridin, Digoxin und Ouabain - den Glukosetransport im selben Maße hemmen wie die ATPase.

Mooney (41) isolierte aus menschlichen Darmzellen 2 verschiedene Arten von ATPase, wovon die eine, im Bürstensaum lokalisierte ATPase, den Transport von Glukose in die Darmzelle bewirken soll (siehe auch 1.3.). Im Hinblick auf Mooneys Untersuchungen soll darauf hingewiesen werden, daß die in dieser Arbeit festgestellte Hemmung der Glukoseabsorption im Durchschnitt schneller rückläufig war als die Veränderung des Wasser- und Elektrolytnettotransfers. Dies könnte ein Hinweis auf die Existenz zweier Transportsysteme sein, wovon das eine (Glukosetransportsystem am Bürstensaum) schon zu einem Zeitpunkt frei von Glykosidmolekülen war, als die basolateral gelegene Natriumpumpe noch von Glykosid gehemmt war.

4.3. Zur Entstehung von Diarrhöen durch Meproscillarín

E. Schulze führte 1978 am Menschen Kolonperfusionen mit M.P. durch (49). Hierbei wurde dieselbe Dosis wie in der vorliegenden Arbeit verwandt, und es erfolgte ebenfalls eine Sekretion von Natrium und Wasser in das Darmlumen nach der Applikation von M.P..

S. Weinig perfundierte 1977 das menschliche Rektum mit M.P. und untersuchte die transmurale Potentialdifferenz (PD) (56). Er stellte einen Abfall der PD nach Gabe von M.P. fest. Dies könnte ein Hinweis auf eine Hemmung des aktiven Natriumtransports im Rektum durch M.P. sein (37).

Mit der Wirkung von freiem M.P. an Kolon und Rektum ließen sich demnach Diarrhöen, die nach oraler Gabe von M.P. auftraten, erklären.

M.P. wird jedoch nach oraler Gabe im Dünndarm absorbiert und vor der Ausscheidung über die Galle durch die Leber glukuronidiert und damit inaktiviert.

Untersuchungen von Staud und Rietbrock (52) deuten darauf hin, daß M.P. im Dickdarm deglukuronidiert und damit wieder in die aktive, absorbierbare Form überführt werden kann (enterohepatischer Kreislauf).

Im Dickdarm bakteriell freigesetztes M.P. verursacht demnach wahrscheinlich die Diarrhöen, die nach Einnahme von M.P. auftraten. Es scheinen sowohl am menschlichen Dünndarm als auch am Dickdarm (49) große interindividuelle Unterschiede in der Reaktion auf die Applikation von M.P. zu bestehen.

5. W E R T E T A B E L L E N

5.1. Vorversuche

V.V.1

S.P.	ml H ₂ O/min	μmol Na ⁺ /min	μmol K ⁺ /min	μmol Cl ⁻ /min	μmol Glukose/min
v1	1,5	1	5,1	-7	30,2
v2	1,5	11	2,8	-15	37,7
v3	2,1	36	6,7	9	41,3
MP1.1	2,1	83	6,9	55	39,1
MP1.2	2,7	78	11,0	43	49,1
MP1.3	2,4	82	10,2	33	48,8
MP1.4	2,4	82	10,2	33	48,8
MP2.1	2,7	166	17,1	122	50,7
MP2.2	2,7	125	15,1	63	53,9
MP2.3	3,1	152	16,7	88	54,6
MP2.4	2,8	157	17,2	90	51,9
MP3.1	3,5	170	16,1	63	56,0
MP3.2	3,1	168	18,4	96	56,0
MP3.3	3,4	169	20,3	90	56,0
MP3.4	3,7	169	19,8	90	56,0
MP4.1	3,2	106	13,2	46	56,0
MP4.2	3,7	167	19,9	88	54,0
MP4.3	3,3	184	19,3	102	55,0
MP4.4	3,1	169	16,6	97	55,0
n1	3,3	184	19,1	105	56,0
n2	3,3	184	19,1	105	56,0
n3	3,7	223	21,4	118	56,0
n4	3,6	193	21,0	113	56,0
n5	3,8	203	18,4	117	56,0
n6	3,7	167	17,6	99	51,6
n7	3,0	125	9,8	73	49,1
n8	2,8	165	14,4	109	48,3
n9	2,7	153	12,7	101	48,6

MP1	-	0,005 mg%
MP2	-	0,015 mg%
MP3	-	0,045 mg%
MP4	-	0,125 mg%

V.V.2

S.P.	ml H ₂ O/min	μmol Na ⁺ /min	μmol K ⁺ /min	μmol Cl ⁻ /min	μmol Glukose/min
v1	1,2	47	10,1	-5	53,4
v2	1,2	47	10,1	-5	53,4
v3	2,0	181	9,5	134	52,6
v4	1,9	222	8,7	116	53,1
v5	1,3	82	5,7	43	52,9
v6	1,3	82	5,7	43	52,9
MP1.1	0,9	37	4,8	-23	52,1
MP1.2	-0,3	-114	-5,3	-120	50,1
MP1.3	-1,6	-277	-16,8	-317	50,5
MP1.4	0,1	-91	0,0	-76	53,5
MP2.1	0,0	-100	-0,2	-107	53,3
MP2.2	-0,8	-216	-5,6	-188	49,6
MP2.3	-1,8	-	-	-	52,2
MP2.4	-	-	-	-	-
MP3.1	0,4	-63	-0,1	-102	-
MP3.2	-0,3	-159	-4,6	-164	-
MP3.3	-0,7	-196	-7,7	-253	-
MP3.4	-1,5	-	-	-	-
n1	-1,2	-251	-14,0	-261	-
n2	-1,2	-251	-14,0	-261	-
n3	-2,3	-393	-21,8	-288	39,1
n4	-5,0	-766	-35,9	-606	27,7
n5	-3,2	-472	-23,9	-470	35,6
n6	-2,4	-370	-15,8	-351	32,9
n7	-2,4	-421	-17,6	-337	35,6
n8	-2,4	-439	-16,5	-363	34,6
n9	-2,6	-472	-17,9	-389	43,4
n10	-2,7	-526	-17,2	-477	-
n11	-2,7	-526	-17,2	-477	-
n12	-	-	-	-	-
n13	-	-	-	-	-
n14	-1,4	-259	-4,9	-283	35,0

MP1 - 0,25 mg%

MP2 - 0,50 mg%

MP3 - 1,25 mg%

V.V.3

S.P.	ml H ₂ O/min	μmol Na ⁺ /min	μmol K ⁺ /min	μmol Cl ⁻ /min	μmol Glukose/min
v1	0,2	-86	-1,4	-15	49,1
v2	0,2	-99	-1,1	-21	54,0
v3	0,2	-99	-1,1	-21	54,0
v4	0,5	-53	0,7	-12	53,4
v5	0,7	-18	1,5	-6	53,8
MP1.1	1,3	63	4,1	7	53,4
MP1.2	1,5	111	6,2	11	52,2
MP1.3	1,6	117	6,1	15	53,0
MP1.4	1,5	112	5,5	14	52,0
MP2.1	1,6	134	5,8	18	51,3
MP2.2	-	-	-	-	-
MP2.3	1,5	108	5,3	16	-
MP2.4	1,2	72	3,3	11	50,2
MP3.1	-	-	-	-	-
MP3.2	-	-	-	-	-
MP3.3	-	-	-	-	-
MP3.4	-	-	-	-	-
n1	0,6	17	-0,5	3	-
n2	0,6	17	-0,5	3	-
n3	0,2	-58	-1,5	-66	27,3
n4	0,2	-61	-2,0	-4	31,0
n5	0,0	-69	-2,0	-8	-
n6	0,1	-52	-1,1	-5	-
n7	0,1	-72	-0,7	-7	26,5
n8	0,2	-82	-0,2	-4	32,3
n9	0,2	-87	-0,2	-1	43,0
n10	0,2	-87	1,0	-5	34,8
n11	0,2	-91	1,0	-5	34,8
n12	-	-	-	-	-
n13	0,2	-90	1,0	-2	40,7
n14	0,2	-102	1,5	-7	-
n15	-0,4	-173	-0,8	-19	35,8
n16	-0,4	-173	-0,8	-19	35,8
n17	-0,6	-211	-3,3	-20	-
n18	-0,6	-211	-3,3	-20	-
n19	-0,2	-166	-1,4	-13	-
n20	-0,2	-166	-1,4	-13	-
n21	0,1	-106	0,3	-8	49,8
n22	0,1	-106	0,3	-8	49,8
n23	0,8	-15	3,6	13	53,4
n24	0,8	-15	3,6	13	53,4

MP1 - 0,25 mg%

MP2 - 0,50 mg%

MP3 - 1,25 mg%

5.2. Hauptversuche

-38-

S.P.	ml H ₂ O/min							$\bar{x}$	SA	SdM
	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7			
v1	-2,7	-0,6	1,5	3,0	1,3	1,2	0,7	0,6	1,8	0,6
v2	1,3	0,5	1,8	3,6	1,6	0,9	-0,2	1,3	1,0	0,4
v3	0,9	0,5	1,7	3,1	1,3	0,1	0,5	1,1	1,0	0,4
v4	0,2	1,6	2,8	2,3	1,3	0,6	0,7	1,2	0,9	0,4
v5	0,5	2,0	2,8	1,5	1,1	1,0	2,0	1,6	0,8	0,3
v6	1,0	1,6	-0,9	0,8	1,9	1,6	0,9	1,1	1,0	0,4
v7	1,5	1,6	-0,9	0,0	0,3	2,7	1,0	0,9	1,2	0,5
v8	1,5	2,1	-0,9	-1,5	0,5	2,3	1,8	0,9	1,5	0,6
v9	2,1	2,3	-0,9	-1,3	-0,1	2,3	2,2	1,0	1,6	0,6
MP1	2,1	0,3	-0,8	-2,2	0,4	2,2	2,7	0,7	1,8	0,7
MP2	2,3	1,0	0,3	0,0	1,1	2,3	2,9	1,4	1,1	0,4
MP3	3,2	1,8	0,3	1,5	1,4	1,4	1,9	1,6	0,9	0,3
MP4	2,9	-0,6	1,0	0,1	0,7	0,9	2,0	1,0	1,2	0,4
MP5	2,9	0,0	1,4	0,1	1,0	0,7	0,2	0,9	1,6	0,4
MP6	0,6	-3,1	1,8	0,5	1,3	0,6	-0,9	0,1	1,7	0,6
MP7	0,5	-2,1	1,2	0,4	0,7	0,2	-0,1	0,1	1,1	0,4
n1	-0,6	-2,4	-0,5	-0,2	0,7	0,4	-0,3	-0,4	1,0	0,4
n2	-1,1	-1,6	0,3	0,6	-0,6	0,6	-3,0	-0,7	1,3	0,5
n3	-1,8	-3,0	0,3	0,6	0,1	0,3	-0,8	-0,6	1,3	0,5
n4	-2,9	-5,1	1,2	0,7	0,3	-0,5	-2,8	-1,3	2,3	0,9
n5	-3,2	-1,5	-1,2	1,3	0,8	-1,7	-8,1	-1,9	3,1	1,2
n6	-3,2	-1,6	-1,2	0,8	0,4	-2,0	-3,3	-1,4	1,6	0,6
n7	-2,5	-3,0	-1,2	0,0	0,3	-1,9	-9,0	-2,5	3,1	1,3
n8	-1,7	-4,7		-0,2	0,9	-0,9	-3,7	-1,7	2,1	0,9
n9	-2,1	-5,7		0,5	0,7	-0,5	-1,6	-1,5	2,4	1,0
n10	-2,2	-5,6		-0,6	0,9	-2,2	-0,8	-1,8	2,2	0,9
n11	-2,0	-5,6		-0,6	1,0	-1,3	-1,2	-1,6	2,2	0,9
n12	-2,2	-5,8		-0,5	1,4	-1,0	-0,5	-1,4	2,4	1,0
n13	-1,3	-4,9		-0,5	1,3	-1,0	-1,3	-1,3	2,0	0,8
n14	-1,3	-2,9		-0,1	1,3	-1,0	-3,2	-1,2	1,7	0,7
n15	-0,7	-1,1		0,4	1,6	-0,3	-1,3	-0,3	1,1	0,4
n16	0,7	-0,1		0,8	1,6	-0,3	0,4	0,5	0,7	0,3
n17	0,7	0,2		1,7	2,0	1,0	1,0	1,1	0,7	0,3
n18	1,1	0,4		1,9	2,0	1,0	1,5	1,3	0,6	0,3
n19	1,1	1,1		1,9	0,6	1,7	1,8	1,4	0,5	0,2
n20	1,1	1,1		2,4	0,6	1,7	1,8	1,5	0,6	0,3
n21	0,2	1,3		2,1	2,0	1,7	2,9	1,6	0,9	0,4
n22	0,6	1,9		2,1	1,2	1,7	2,9	1,7	0,8	0,2
n23	0,6	2,0		2,5	0,8	1,9	2,4	1,7	0,8	0,3
n24	-0,2	2,1		2,1	0,8	1,9	2,4	1,5	1,0	0,4
n25	-0,2	1,9		2,4	1,2	2,6	2,3	1,7	1,0	0,4
n26	-0,9	2,2		2,4	1,2	2,6	2,3	1,6	1,3	0,6
n27	-0,9	2,2		2,7	2,2	2,1	2,1	1,7	1,3	0,5
n28	-1,6	3,2		2,7	2,2	2,1	2,1	1,8	1,7	0,7
n29	-1,6	3,2		2,7	1,3	2,3	2,4	1,7	1,7	0,7
n30	0,5	2,9		2,7	1,3	2,3	2,4	2,0	0,9	0,4
n31	0,5	2,7		2,6	0,9	2,3	1,9	1,8	0,9	0,4
n32	1,3	2,5		2,7	0,9	2,3	1,9	1,9	0,7	0,3
n33	1,3	2,5		2,7	0,2	2,9	2,6	2,0	1,0	0,4
n34	1,4	2,3		2,7	0,4	3,0	2,7	2,1	1,0	0,4
n35	1,4	2,6		1,4	1,2	2,8	2,8	2,0	0,8	0,3
n36	0,7	2,7		1,0	1,2	2,3	3,2	1,9	1,0	0,4

-39-
 $\mu\text{mol Na}^+/\text{min}$

S.P.	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA	SdM
v1	-	-	-	-	60	54	-12	34	40	23
v2	43	-33	131	290	116	21	-39	75	90	34
v3	14	-33	131	290	77	-64	12	67	117	44
v4	-83	142	257	34	68	-12	-	68	120	49
v5	-35	179	257	-	34	39	149	103	103	42
v6	26	157	-	-	123	110	-	104	56	28
v7	79	157	-	5	-81	232	43	72	111	45
v8	79	199	-	-110	-50	184	-	68	126	57
v9	157	217	-	-138	-71	193	183	90	153	63
MP1	133	91	245	-	-57	170	235	136	111	46
MP2	-	99	324	-185	55	196	268	126	182	75
MP3	-	141	324	-	88	99	168	163	95	42
MP4	-	-43	-	-148	-9	48	152	0	112	50
MP5	-	-20	-	-148	37	28	-50	31	75	33
MP6	-32	-33	288	-16	75	-2	-2011	39	195	74
MP7	-23	-283	324	-39	14	-35	-115	-22	182	69
n1	-223	-285	109	-132	-14	-36	-190	-110	137	52
n2	-330	-239	64	-33	-219	-33	-468	-179	188	71
n3	-337	-497	64	-33	-140	-86	-214	-178	190	72
n4	-495	-743	-	-	-100	-195	-443	-395	255	114
n5	-515	-226	-14	23	-37	-260	-1033	-294	375	142
n6	-442	-246	-14	-44	-80	-417	-	-207	190	77
n7	-472	-489	-8	-203	-88	-433	-1276	-424	421	159
n8	-310	-735		-229	-16	-299	-649	-373	276	116
n9	-439	-908		-	-60	-227	-398	-406	317	142
n10	-442	-		-	-28	-453	-229	-288	207	103
n11	-176	-		-270	-14	-353	-295	-221	132	59
n12	-398	-		-261	34	-299	-204	-226	161	72
n13	-280	-866		-326	17	-307	-	-353	319	143
n14	-286	-556		-184	17	-307	-597	-319	230	94
n15	-230	-290		-122	47	-	-305	-180	146	65
n16	-14	-143		-48	47	-	-	-39	79	40
n17	-14	-95		-	112	8	9	4	74	33
n18	33	-71		-	112	8	86	34	72	32
n19	34	36		103	-	98	117	77	41	19
n20	34	36		-	-	98	117	71	62	16
n21	-80	63		141	50	99	268	90	90	37
n22	-30	136		141	50	99	268	110	69	28
n23	-30	148		-	-23	126	208	86	107	48
n24	-139	160		148	-23	126	208	80	133	54
n25	-139	140		-	-1	-	197	49	150	75
n26	-243	186		-	-1	-	197	34	206	103
n27	-243	186		220	144	139	170	103	172	70
n28	-337	318		220	144	139	170	109	228	93
n29	-337	318		-	54	224	204	92	258	115
n30	-26	276		-	54	224	204	146	127	57
n31	-26	244		210		199	128	151	108	48
n32	55	239		215		199	128	167	75	34
n33	55	243		215		275	226	203	86	38
n34	85	204		-		-	233	174	79	46
n35	85	240		27		255	261	174	110	49
n36	-19	259				196	319	188	148	74

-40-

$\mu\text{mol K}^+/\text{min}$

S.P.	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA	SdM
v1	-	-	7,0	-	-0,9	2,9	-	3,0	4,0	2,3
v2	5,6	3,0	8,9	16,3	-2,1	-2,4	-	4,9	6,0	2,4
v3	1,6	3,0	5,9	16,3	-	-10,3	-	3,3	9,4	4,2
v4	1,9	8,1	10,8	13,3	-3,3	-5,1	-	4,3	7,6	3,1
v5	1,2	9,7	10,8	-	-	-2,0	-	4,9	7,2	3,6
v6	4,3	1,6	-	-	6,8	5,0	-	4,4	2,2	1,1
v7	7,5	1,6	-	-1,9	-3,2	13,9	-	3,6	7,1	3,2
v8	7,5	7,5	-	-5,8	-1,5	10,8	-	3,7	7,0	3,1
v9	13,8	12,0	-	-5,6	-	10,6	4,8	7,1	7,9	3,5
MP1	12,3	-18,7	-	-	-	10,0	9,5	3,3	14,7	7,3
MP2	-	-7,0	-4,4	-1,2	-2,8	9,3	11,9	1,0	7,7	3,2
MP3	-	3,5	-4,4	-	-0,7	0,4	1,2	0,0	2,9	1,3
MP4	-	-23,3	3,2	-16,3	-4,0	-3,6	0,4	-7,3	10,3	4,3
MP5	-	-18,1	-	-16,3	-1,2	-2,1	-9,9	-9,5	7,8	3,5
MP6	-5,7	-44,8	1,5	-6,8	1,4	-4,0	-26,8	-12,2	17,2	6,5
MP7	-6,0	-28,9	3,4	-7,2	-0,8	-1,6	-13,4	-7,8	10,7	4,1
n1	-14,8	-30,4	-12,2	-11,3	-0,7	-1,2	-14,9	-12,2	10,1	3,8
n2	-15,1	-20,6	-17,8	-5,8	-7,9	-0,9	-50,6	-17,0	16,4	6,2
n3	-11,1	-23,7	-17,8	-5,8	-4,1	-1,0	-13,5	-11,0	8,0	3,0
n4	-16,0	-26,7	2,2	-	1,4	-6,7	-32,3	-11,9	13,8	5,7
n5	-17,8	-8,3	-26,6	2,6	2,2	-24,4	-88,9	-18,0	31,4	11,8
n6	-15,3	-8,9	-26,6	1,4	-0,8	-14,4	-	-10,7	6,3	2,6
n7	-12,7	-12,5	-35,1	3,7	-2,3	-14,6	-90,2	-23,4	19,9	7,5
n8	-5,8	-23,0	-	3,8	2,8	-6,0	-33,7	-10,3	12,6	5,1
n9	-10,9	-28,5	-	-	0,5	-1,9	-15,2	-11,2	11,6	5,2
n10	-15,1	-	-	-	0,8	-17,3	-5,6	-9,7	4,7	2,4
n11	-1,9	-	-	-0,4	0,1	-8,6	-7,7	-3,7	4,1	1,9
n12	-8,6	-	-	-0,3	2,1	-6,6	-4,8	-3,6	4,4	2,0
n13	-9,0	-16,0	-	-3,0	3,1	-7,5	-	-6,5	7,1	3,2
n14	-10,2	-10,6	-	1,4	3,1	-7,5	-23,5	-7,9	9,6	3,9
n15	-6,0	-3,8	-	2,9	6,3	-3,6	-9,2	-2,2	5,7	2,4
n16	1,9	1,3	-	4,2	6,3	-3,6	-	2,0	3,7	1,7
n17	2,0	2,7	-	-	9,5	3,5	2,6	4,1	3,1	1,4
n18	4,7	1,4	-	-	9,5	3,5	5,7	5,0	3,0	1,4
n19	3,6	6,2	-	8,4	-0,1	7,9	4,7	5,1	3,1	1,3
n20	3,6	6,2	-	-	-0,1	7,9	4,7	4,4	3,0	1,4
n21	1,9	5,7	-	9,5	4,2	7,1	15,5	5,9	6,7	2,7
n22	0,5	8,7	-	9,5	-4,2	7,1	15,5	6,2	7,0	2,9
n23	0,5	10,7	-	-	-5,6	8,8	12,1	5,3	4,4	2,0
n24	-5,7	9,9	-	10,3	-5,6	8,8	12,1	5,0	6,3	2,6
n25	-5,7	8,2	-	-	2,6	13,3	10,8	5,8	4,4	2,0
n26	-10,3	11,2	-	-	2,6	13,3	10,8	5,5	7,5	3,4
n27	-10,3	11,2	-	13,9	9,4	8,3	10,3	7,1	8,7	3,6
n28	-14,4	16,3	-	13,9	9,4	8,3	10,3	7,3	11,0	4,5
n29	-14,4	16,3	-	-	-	12,1	11,7	6,4	14,0	7,0
n30	-1,5	15,2	-	-	-	12,1	11,7	9,4	7,4	3,7
n31	-1,5	13,6	-	13,2	-	10,8	4,3	8,1	6,5	2,9
n32	5,2	11,4	-	13,2	-	10,8	4,3	9,0	4,0	1,8
n33	5,2	9,5	-	13,2	-	16,0	13,0	11,4	4,1	1,9
n34	5,1	8,6	-	-	-	-	13,5	9,0	4,2	2,5
n35	5,1	12,3	-	3,1	-	13,1	13,7	9,4	5,0	2,2
n36	-0,4	12,6	-	-	-	9,7	16,1	9,5	7,1	3,6

$\mu\text{mol Cl}^-/\text{min}$

S.P.	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA	SdM
v1	-	-	68	-	11	13	-87	1	65	32
v2	-80	-33	84	194	17	-50	-127	1	97	36
v3	-101	-33	82	194	1	-185	-101	-21	120	45
v4	-182	96	181	211	0	-122	-	31	154	63
v5	-133	125	181	-	-35	-95	50	15	125	51
v6	-	112	-	-	58	-13	-	52	63	36
v7	-51	112	-	-	34	97	-71	22	96	48
v8	-51	150	-	-28	-	55	-	32	91	46
v9	30	144	-	-	-	62	79	79	48	24
MP1	43	-34	-	-	-	47	126	45	65	32
MP2	-	22	17	-107	13	87	158	31	88	36
MP3	-	107	17	-	55	4	86	54	44	29
MP4	-	-103	31	-151	-34	-38	71	37	82	34
MP5	-	-68	-	-151	26	-37	-82	48	78	35
MP6	-98	-356	104	-18	48	-90	-230	-90	160	60
MP7	-90	-248	35	-13	9	-88	-135	-76	97	37
n1	-215	-276	-87	-121	-6	-75	-202	-140	94	35
n2	-283	-209	-2	-44	-211	-76	-505	-190	172	65
n3	-324	-	-2	-44	-120	-139	-217	-141	117	48
n4	-452	-632	54	-	-92	-241	-456	-303	257	105
n5	-494	-209	-89	9	-29	-361	-1078	-299	380	144
n6	-521	-188	-89	-42	-79	-464	-	-230	209	86
n7	-467	-392	-48	-155	-93	-492	-1213	-409	399	151
n8	-373	-583	-	-170	-42	-328	-649	-359	245	100
n9	-435	-733	-	-	-92	-259	-402	-384	319	143
n10	-577	-	-	-	-58	-518	-231	-346	262	66
n11	-204	-	-	-239	-40	-433	-284	-240	142	63
n12	-327	-	-	-208	14	-373	-212	-221	150	67
n13	-334	-774	-	-262	-15	-366	-	-350	274	123
n14	-336	-494	-	-149	-15	-366	-596	-326	215	88
n15	-262	-265	-	-109	-25	-275	-321	-209	115	47
n16	-86	-155	-	60	-25	-275	-	-120	98	44
n17	-86	-118	-	-	107	-104	-60	-52	91	41
n18	-34	-97	-	-	107	-104	26	-21	88	39
n19	-37	5	-	35	-73	7	53	-2	46	19
n20	-37	5	-	-	-73	7	53	-9	51	23
n21	-141	15	-	77	-50	-10	167	10	103	42
n22	-87	61	-	78	-50	-10	167	26	80	32
n23	-87	68	-	-	-90	1	118	2	92	41
n24	-170	107	-	76	-90	1	118	7	116	47
n25	-170	84	-	-	-64	87	103	8	120	54
n26	-302	122	-	-	-64	87	103	-11	178	80
n27	-302	122	-	148	72	19	78	23	165	67
n28	-352	230	-	148	72	19	78	32	262	83
n29	-352	230	-	-	-	76	100	13	253	127
n30	-71	193	-	-	-	76	100	74	109	55
n31	-71	170	-	133	-	94	30	71	95	43
n32	11	158	-	140	-	94	30	87	66	29
n33	11	169	-	140	-	114	142	115	62	27
n34	-5	138	-	-	-	200	144	120	87	44
n35	-5	168	-	20	-	63	174	84	83	37
n36	-58	182	-	-	-	87	225	109	124	63

μmol Glukose/min

S.P.	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA	SdM
v1	-	-	51,1	-	56,1	53,3	54,6	53,8	2,1	1,1
v2	63,6	49,3	49,7	66,7	59,9	60,1	54,4	57,7	6,7	2,5
v3	63,3	49,3	48,7	66,7	58,5	57,7	57,5	57,5	6,6	2,5
v4	58,9	50,0	-	-	60,6	59,1	-	57,1	4,8	2,4
v5	61,4	58,3	-	-	58,1	61,2	62,8	60,4	2,2	0,9
v6	64,4	55,5	-	-	61,7	62,5	-	61,0	4,0	2,0
v7	65,2	55,5	-	64,9	61,9	65,9	56,5	61,7	4,7	1,9
v8	65,2	56,6	47,3	64,7	60,7	63,3	-	59,6	8,0	3,3
v9	65,4	59,5	47,3	58,3	55,3	63,2	59,6	58,4	5,9	2,3
MP1	65,4	56,3	44,7	-	55,2	64,3	62,2	58,1	7,7	3,1
MP2	65,0	51,7	40,5	-	44,9	61,5	63,2	54,5	10,3	4,2
MP3	65,8	54,7	40,5	-	48,3	58,7	50,4	53,1	8,7	3,6
MP4	65,7	40,3	52,1	-	40,4	50,5	53,7	50,5	9,5	3,9
MP5	65,7	46,5	-	-	36,4	43,3	38,8	46,1	11,6	5,2
MP6	54,4	31,9	55,5	35,1	39,1	35,8	35,2	41,0	9,7	3,7
MP7	54,0	45,9	55,1	36,0	28,4	25,5	38,7	40,5	11,7	4,4
n1	49,6	22,2	31,7	39,5	47,5	44,2	31,3	38,0	10,0	3,8
n2	47,4	19,1	39,5	49,7	28,1	49,7	19,7	36,2	13,7	5,2
n3	41,8	-	39,5	49,7	39,4	44,2	23,3	39,7	8,7	3,5
n4	32,2	7,5	-	-	42,9	48,7	32,8	32,8	16,0	7,1
n5	34,0	17,7	0,6	61,3	42,0	50,8	19,1	32,1	21,1	7,9
n6	46,0	8,4	0,6	53,3	36,4	44,3	-	31,5	21,7	8,9
n7	51,9	10,7	2,8	59,8	42,2	50,7	28,9	35,3	21,9	8,3
n8	47,3	18,1	-	59,8	55,3	58,2	48,3	47,5	15,1	6,2
n9	56,2	23,5	-	-	57,5	46,1	45,9	45,9	15,7	7,9
n10	52,5	-	-	57,1	54,7	39,7	51,0	7,8	3,9	
n11	49,7	-	61,0	61,8	58,1	35,1	53,1	11,1	5,0	
n12	44,5	-	60,3	-	58,1	39,4	50,6	10,2	5,1	
n13	56,9	38,8	-	60,9	56,9	-	53,4	9,9	4,9	
n14	61,1	42,3	62,5	60,9	56,9	43,0	54,5	9,3	3,8	
n15	-	47,3	63,5	64,1	62,1	53,7	58,1	7,3	3,3	
n16	62,3	52,8	64,0	64,1	62,1	-	61,1	4,7	2,1	
n17	62,3	51,2	-	60,5	61,1	53,3	57,1	5,7	2,5	
n18	63,8	53,3	-	60,5	61,1	57,4	59,3	3,9	1,7	
n19	63,5	52,8	66,2	58,4	61,7	59,6	60,3	4,7	1,9	
n20	63,5	52,7	66,7	58,4	61,7	59,6	60,5	4,7	1,9	
n21	62,6	56,3	66,7	62,9	60,6	65,0	62,3	3,3	1,3	
n22	60,1	62,7	66,7	62,9	60,6	65,0	63,0	2,7	1,1	
n23	60,1	62,1	-	59,6	64,1	64,3	62,1	2,2	1,0	
n24	57,9	62,2	66,7	59,6	64,1	64,3	62,5	3,3	1,3	
n25	57,9	59,8	-	-	64,2	64,1	61,5	3,2	1,6	
n26	59,1	62,4	-	-	64,2	64,1	62,5	2,4	1,2	
n27	59,1	62,4	66,7	64,7	-	64,4	63,5	2,9	1,3	
n28	55,9	63,9	66,7	64,7	-	64,4	63,1	4,1	1,9	
n29	55,9	63,9	-	60,7	64,3	65,3	62,1	3,8	1,7	
n30	62,5	63,1	-	60,7	64,3	65,3	63,2	1,8	0,8	
n31	62,5	62,5	65,7	58,5	65,0	64,0	63,0	2,6	1,1	
n32	65,1	60,3	66,7	58,5	65,0	64,0	63,3	3,1	1,3	
n33	65,1	61,3	66,7	57,4	66,7	61,1	63,1	3,7	1,5	
n34	65,2	62,5	-	57,4	-	65,2	62,5	3,7	1,9	
n35	65,2	63,2	66,7	60,5	65,9	65,5	64,5	2,3	0,9	
n36	64,9	-	-	60,5	64,5	65,7	63,9	2,3	1,1	

$\mu\text{mol Xylose/min}$

S.P.	HV1	HV2	HV3	HV4	HV5	HV6	HV7	$\bar{x}$	SA	SdM
v1	-	-	30,1	52,3	23,4	-	-	35,3	15,1	8,7
v2	34,1	26,1	32,4	44,6	27,4	-	-	32,9	7,3	3,3
v3	28,5	26,2	36,7	44,6	31,0	-	-	33,4	7,4	3,3
v4	18,6	29,1	-	45,5	25,7	47,8	-	32,6	13,8	6,2
v5	26,4	27,9	-	-	27,7	-	28,3	27,6	0,8	0,4
v6	37,1	32,9	23,2	-	36,0	36,1	20,3	31,0	7,3	3,0
v7	-	32,9	23,2	34,2	34,3	36,5	-	32,2	5,2	2,4
v8	-	35,1	26,3	40,4	31,8	29,8	-	32,6	6,0	2,4
v9	42,9	37,2	26,3	28,8	-	29,8	42,6	34,6	7,3	3,0
MP1	44,0	28,3	15,0	-	39,7	35,1	41,2	33,9	10,7	4,4
MP2	41,4	29,5	27,1	-	-	32,3	39,4	33,9	6,2	2,8
MP3	-	30,4	27,1	-	27,7	21,0	36,9	28,6	5,8	2,6
MP4	-	19,6	30,5	24,1	22,3	18,3	28,4	23,8	4,8	1,9
MP5	-	25,1	-	24,1	24,2	13,8	11,2	19,7	6,7	3,0
MP6	29,5	8,3	-	17,5	26,7	18,9	-4,8	16,1	12,6	5,2
MP7	29,7	9,4	40,1	21,0	25,5	6,0	24,0	22,2	11,7	4,4
n1	27,5	11,8	21,2	22,0	21,0	12,8	14,0	19,5	5,4	2,1
n2	27,3	17,6	23,2	28,6	15,1	24,5	-	22,8	5,4	2,1
n3	25,1	-	23,2	28,6	21,6	21,3	18,1	22,8	3,6	1,5
n4	17,1	-6,5	-	27,0	24,5	22,1	7,8	15,4	12,7	5,2
n5	30,6	7,8	7,1	33,3	26,9	13,1	-8,7	15,4	15,2	5,8
n6	8,5	4,9	7,1	-	22,0	16,0	12,8	12,1	6,4	2,6
n7	-	8,8	1,1	36,6	24,1	17,0	-15,1	11,4	19,1	7,8
n8	28,6	-4,6	-	32,0	34,1	24,0	21,2	22,6	14,1	5,8
n9	-	3,3	-	40,6	30,4	17,6	13,2	20,8	14,6	6,6
n10	23,8	-	-	32,4	34,1	1,1	28,3	24,2	13,4	6,0
n11	31,6	-	-	31,8	32,5	8,7	9,4	22,8	12,6	5,6
n12	-	-	-	31,5	33,2	11,3	9,7	21,5	12,6	6,3
n13	27,5	15,0	-	-	36,0	15,4	24,2	23,5	8,8	4,0
n14	-	16,1	-	-	36,0	15,4	9,9	19,5	11,4	5,7
n15	-	19,3	-	33,3	40,8	-	33,3	31,6	8,9	4,5
n16	-	26,5	-	35,7	40,8	-	22,0	31,6	8,6	4,3
n17	-	27,5	-	-	40,8	27,5	31,3	31,6	6,2	3,2
n18	36,5	30,6	-	45,4	40,8	27,5	30,1	35,1	7,0	2,8
n19	34,7	32,2	-	38,9	19,7	28,4	31,4	30,9	6,5	2,7
n20	34,7	32,2	-	-	19,7	28,4	31,4	29,6	5,8	2,6
n21	28,4	34,7	-	42,8	26,7	29,6	47,0	35,0	8,3	3,4
n22	42,8	42,8	-	42,5	26,7	29,6	47,0	38,3	8,3	4,3
n23	42,8	42,6	-	44,9	26,3	36,5	46,0	39,6	7,5	3,0
n24	40,5	41,5	-	44,1	26,3	36,5	46,0	39,0	7,1	2,9
n25	40,5	35,7	-	-	31,9	39,1	38,2	36,9	3,4	1,5
n26	27,9	41,0	-	-	31,9	39,4	38,2	35,6	5,6	2,5
n27	27,9	47,8	-	46,3	40,0	37,1	43,7	39,6	6,4	2,6
n28	28,9	46,4	-	46,3	40,0	37,1	43,7	40,3	6,7	2,8
n29	28,9	46,4	-	-	38,0	36,9	42,2	38,3	6,6	3,0
n30	28,8	46,4	-	-	38,0	36,9	42,4	39,0	6,4	2,8
n31	29,4	44,3	-	44,3	27,9	38,0	-	36,9	7,8	3,5
n32	34,9	41,6	-	49,0	27,9	38,0	-	38,3	7,8	3,5
n33	34,9	41,0	-	49,0	28,4	41,0	39,4	39,0	6,9	2,8
n34	43,0	40,4	-	-	24,8	-	40,0	36,9	8,3	4,2
n35	43,0	42,4	-	38,8	-	35,9	41,0	40,3	3,0	1,3
n36	41,9	-	-	-	-	38,3	44,8	41,6	3,3	1,9

Z U S A M M E N F A S S U N G

Da bei Patienten unter der Therapie mit Meproscillarín Durchfälle auftraten, sollte die direkte Wirkung dieses neuentwickelten Herzglykosids auf den Wasser-, Elektrolyt- und Zuckertransport durch Perfusionsstudien am intakten menschlichen Dünndarm untersucht werden.

Zu diesem Zweck wurde ein 25 cm langes Darmsegment im proximalen Jejunum durch eine vierlumige Ballonperfusionssonde mit einer Rate von 6 ml/min perfundiert.

Insgesamt wurden an gesunden männlichen Probanden 10 Versuchsserien durchgeführt: 3 Vorversuche zur Ermittlung der am Darm wirksamen Dosis Meproscillarín und 7 definitive Studien (Hauptversuche). Bei diesen 7 Hauptversuchen wurde Meproscillarín in der Konzentration 1 mg% über 35 Minuten appliziert.

Als Perfusionslösung diente eine modifizierte Tyrodelösung, die Polyäthylen-1,2- C^{14} -Glykol als nicht resorbierbaren Marker zur Berechnung der Nettotransferraten enthielt. Es wurden die Nettotransferraten von H_2O , Na^+ , K^+ , Cl^- , Glukose und Xylose bestimmt.

Bei den 7 Hauptversuchen erfolgte ein Rückgang der Wasser- und Elektrolytaborption bis hin zu einer Nettosekretion von durchschnittlich 2 ml H_2O /min und 400 μ mol Na^+ /min. Die Sekretion durchlief im Durchschnitt 40 Minuten nach Absetzen des Meproscillaríns ihr Maximum und bildete sich 2 Stunden nach Absetzen des Meproscillaríns wieder zurück.

Die Glukose- und Xyloseabsorption wurde 30 Minuten nach Absetzen des Meproscillaríns um 50 % vermindert. Die Verminderung der Glukoseabsorption war im Durchschnitt schneller rückläufig als die Verschiebung des Wasser- und Elektrolytttransfers.

Individuell waren die Verschiebungen des Wasser- und Elektrolytttransfers unterschiedlich ausgeprägt.

Als Wirkungsmechanismus wird eine Hemmung der aktiven, ATPase vermittelten intestinalen Absorption bis hin zu einer Dominanz der Sekretion diskutiert.

Die Ergebnisse anderer Autoren zeigen, daß Meproscillarin nach Glukuronidierung in der Leber über die Galle ausgeschieden und im Dickdarm bakteriell wieder in die aktive, resorbierbare Form überführt wird. Dort zeigt Meproscillarin eine ähnliche Wirkung wie am Dünndarm.

Durchfälle nach Gabe von Meproscillarin lassen sich demnach durch lokale Wirkung von freiem Glykosid an der Kolon- und Rektumschleimhaut erklären.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Allan, J.C.; Na⁺, K⁺-ATPase, the transport enzyme:
 Schwartz, A. Evidence for its proposed role as pharma-
 cologic receptor for cardiac glycosides
 Ann. New York Acad. of Science 242,
 646-57 (1974)
2. Alvarado, F. D-xylose active transport in the hamster
 small intestine
 Biochim. Biophys. Acta 112, 292-306 (1966)
3. Belz, G.G.; Glykosidplasmaspiegel und EKG nach ein-
 Belz, G.; maliger intravenöser und oraler Applikation
 Schreiter, H. von Methyl-Proscillaridin bei gesunden
 Probanden
 80. Tagung der dtsh. Ges. f. Innere Med.
 Wiesbaden, 1080-1083 (1974)
4. Belz, G.G.; Plasmakonzentration und Elimination von
 Nübling, H.; Methylproscillaridin bei Niereninsuffizienz
 Schmidt-Wieder- Klin. Wschr. 52, 1078-1081 (1974)
 kehr, P.;
 Franz, H.E.
5. Belz, G.G.; Glykosidbehandlung der Herzinsuffizienz
 Stauch, M. bei niereninsuffizienten Patienten
 Herz, Kreisl. 8 Nr.2, 59-65 (1976)
6. Belz, G.G.; Pharmacokinetics and pharmacodynamics of
 Schreiter, H.; methyl-proscillaridin in healthy man
 Wolf, G.K. Europ. J. clin. Pharmacol. 10, 101-108
 (1976)
7. Belz, G.G.; Plasma concentration during repeated intra-
 Nübling, H. venous and oral methyl-proscillaridin
 Belz, G. application in man
 Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 26, Nr.2 (1976)

16. Ewe, K.; Einfluß eines diphenolischen Laxans
Hölker, B. (Bisacodyl) auf den Wasser- und Elek-
trolyttransport im menschlichen Kolon
Klin. Wschr. 52, 827-33 (1974)
17. Ewe, K. Effect of rhein on transport of elec-
trolytes, water and carbohydrates in
the human jejunum and colon
Pharmacology (suppl.1) 20, 27-35 (1980)
18. Field, M.; Effect of cholera enterotoxin on ion
Fromm, D.; transport across isolated ileal mucosa
Al-Awqati, A.; J. Clin. Invest. 51, 796-804 (1972)
Greenough, W.B.
19. Fordtran, J.S.; The mechanisms of sodium absorption in
Rector, F.C.; the human small intestine
Carter, N.W. J. Clin. Invest. 47, 884-900 (1968)
20. Forth, W.; Zur resorptionshemmenden Wirkung von
Rummel, W.; Gallensäuren
Glasner, H. Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u.
exp. Path. 254, 364-380 (1966)
21. Forth, W.; Wasser- und Elektrolytbewegung am Dünn-
Rummel, W.; und Dickdarm unter dem Einfluß von
Baldauf, J. Laxantien, ein Beitrag zur Klärung
ihres Wirkungsmechanismus
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. u.
exp. Path. 254, 18-32 (1966)
22. Forth, W.; Wirkung von Herzglykosiden auf Calcium-,
Rummel, W. Natrium-, Wasser- und Glukosetransport
am isolierten Dünndarm
Helv. Physiol. Acta 25, 8-23 (1967)

23. Forth, W.;
Furukawa, E.;
Rummel, W. Die Bestimmung der intestinalen Resorption von Herzglykosiden durch Messung der ^3H -markierten Glykoside im Portalvenenblut und in der Darmlymphe bei Katzen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 264, 406-419 (1969)
24. Giordana, B.;
Repetto, F.;
Bianchi, A. Ouabain action on sodium, chloride and fluid transport in rabbit jejunum and ileum
Experientia 29, 1243-44 (1973)
25. Glynn, J.M.;
Karlsh, S.J.D. The sodium pump
Physiological Laboratory, University of Cambridge, 13-53 (1973)
26. Godfraind, T.;
Lesne, M. The uptake of cardiac glycosides by intestinal smooth muscle of the guinea-pig in relation to digitalis receptors
Brit. J. Pharmacol. 38, 345-52 (1970)
27. Grübl, M.;
Klein, K.;
Siedek, H. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Proscillaridin-A
Wiener Med. Wschr. 4, 51-55 (1970)
28. Hafkenschied, J.C.M. Occurrence and properties of a (Na^+ - K^+)-activated ATPase in the mucosa of the rat intestine
Pflügers Arch. 338, 289-94 (1973)
29. Krejs, G.J.;
Walsh, V.H.;
Morowski, S.G.;
Fordtran, J.S. Intractable diarrhea. Intestinal perfusion studies and plasma VIP concentrations in patients with pancreatic cholera syndrome and surreptitious ingestion of laxatives and diuretics
Am. J. Dig. Dis. 22, 280-291 (1977)

30. Lampe, W.;
Tergau, G. Zur Therapie der Herzinsuffizienz mit
dem Reinglykosid Proscillaridin A
Med. Welt 18, 1034-39 (1966)
31. Langer, G.A. The intrinsic control of myocardial
contraction - ionic factors
N. Engl. J. Med. 285, 1065-71 (1971)
32. Lauterbach, F. Die Wirkung cardiotoner Steroide auf
die enterale Resorption aktiv trans-
portierter und diffundierender Sub-
stanzen und auf deren Beziehung zu
 Na^+ -Konzentration und Na^+ -Transport
Biochim. Biophys. Acta 135, 273-85 (1967)
33. Lauterbach, F.;
Vogel, G. Die Abhängigkeit der enteralen Wirkungs-
quote kardiotoner Steroide von der
angebotenen Dosis
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. u.
exp. Path. 259, 248-59 (1968)
34. Lauterbach, F. Über Unterschiede im Mechanismus der
enteralen Resorption kardiotoner Steroide
und anderer Pharmaka
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmac. u.
exp. Path. 257, 432-57 (1968)
35. Leopold, G.;
Forth, W.;
Furukawa, E.;
Rummel, W. Binding of cardiac glycosides to isolated
jejunal brush borders from rat and guinea
pig and their influence on membrane
phosphatase systems
Biochem. Pharmac. 20, 1109-17 (1971)
36. Leopold, G.;
Furukawa, E.;
Forth, W.;
Rummel, W. Species differences in influence of
divalent cations and of ouabain on
ATPase activity of intestinal brush
borders of rat and guinea pig
Biochem. Pharmac. 20, 1119-22 (1971)

37. Lyon, I.; Studies on transmural potentials in
Crane, R.K. vitro in relation to intestinal ab-
sorption
Biochim. Biophys Acta 112, 278-91 (1966)
38. Mentz, P.; Untersuchungen zur Frage einer aktiven
Witzleben, H.; oder passiven enteralen Resorption von
Förster, W. Herzglykosiden
Arch. int. Pharmacodyn. 200, 126-40
(1972)
39. Merck-Pharma Xylosebelastung
Klinisches Labor 12. Auflage, 278-81
(1974)
40. Modigliani, R.; Absorption of glucose, sodium and water
Bernier, J.J. by the human jejunum studied by intestinal
perfusion with a proximal occluding balloon
and at variable flow rates
Gut, 12, 184-93 (1971)
41. Mooney, P.; Studies on the ATPase enzyme system in
McCarthy, C.F. human intestinal epithelial cells
Clin. Chim. Acta 56, 37-47 (1974)
42. Nell, G.; Influx and efflux of sodium in jejunal
Overhoff, H.; and colonic segments of rats under
Forth, W.; the influence of oxyphenisatin
Kuhlenkampff, H.; Naunyn-Schmiedeberg's Archiv Pharmacol.
Specht, W.; 277, 53-60 (1973)
Rummel, W.
43. Przybylsky, P. Das phenolische Laxativum Bisacodyl
Sein Metabolismus und seine Wirkung
auf Ionenverschiebungen im mensch-
lichen Dünndarm
Dissertation Mainz 1974

44. Rees, H. van; Effects of ouabain and diphenyl-
Woodbury, D.M.; hydantoin on electrolyte and water
Noach, E.L. shifts during intestinal absorption
 in the rat
 Arch. int. Pharmacodyn. 182, 437
 (1969)
45. Rietbrock, N. Metabolism and excretion of methyl-
von; proscillaridin by man
Staud, R. Europ. J. clin. Pharmacol. 8,
 427-32 (1975)
46. Ruiz-Torres, A.; Die Digoxin-Resorption an der per-
Ohlmeier, J. fundierten Dünndarmschlinge der
 Ratte
 Arzneim.-Forsch. 20, 522-24 (1970)
47. Schatzmann, Herzglykoside als Hemmstoffe für den
H.J. aktiven Kalium- und Natriumtransport
 durch die Erythrocytenmembran
 Helv. Physiol. Acta 11, 346-54 (1953)
48. Schatzmann, Effect of cardiac glycosides on
H.J. active Na-K-transport
 Protoplasma 63, 136-42 (1967)
49. Schulze, H.E. Die hydragoge Wirkung von Meproscil-
 larin am menschlichen Colon
 Dissertation Mainz 1981
50. Schwartz, A. Sodium-potassium adenosine triphos-
 phatase - a receptor for digitalis?
 Biochem. Pharmac. 25, 237-39 (1976)
51. Skou, J.C. The (Na^+ + K^+) activated enzyme
 system and its relationship to
 transport of sodium and potassium
 Quarterly Reviews of Biophysics 7
 401-34 (1974)

52. Staud, R. ; Excretion of methylproscillaridin in
Rietbrock, N.; patients with a biliary fistula
Fassbender, H.P. Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 99-103
 (1975)
53. Wanitschke, R.; Der Einfluß unkonjugierter Desoxychol-
Ammon, H.V. säure auf die Resorption langkettiger
 Triglyzeride im menschlichen Jejunum
 Klin. Pharm. u. exp. Ther., Kolloqui-
 um in Göttingen 1976 (Sonderdruck 1977)
54. Wanitschke, R.; Transfer of sodium and water through
Nell, G.; isolated rat colonic mucosa under
Rummel, W.; the influence of desoxycholate and
Specht, W. Oxyphenisatin
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
 297, 185-190 (1977)
55. Wanitschke, R.; Influence of hydrostatic pressure
Nell, G.; gradients on net transfer of sodium
Rummel, W. and water across isolated rat colonic
 mucosa
 Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.
 297, 191-94 (1977)
56. Weinig, S. Einfluß von Methylproscillaridin auf
 die transepitheliale Potentialdif-
 ferenz im menschlichen Rektum
 Dissertation Mainz 1982
57. Wingate, D.L.; A comparison of stable and ¹⁴C-labelled
Sandberg, R.J.; polyethylene glycol as volume indicators
Phillips, S.F. in the human jejunum
 Gut 13, 812-15 (1972)
58. Wülfing von der Beitrag zur quantitativen und quali-
Heyden, D. tativen Prüfung des Reinglykosids
 Proscillaridin
 Med. Welt 13, 738-43 (1969)

Erläuterung der verwandten Abkürzungen

M.P.	Meproscillarin
V.P.	Versuchsperson
V.V.	Vorversuch
H.V.	Hauptversuch
S.P.	Sammelperiode
v	S.P. vor Applikation von Meproscillarin
MP	S.P. während Applikation von Meproscillarin
n	S.P. nach Applikation von Meproscillarin
$\bar{x}$	Mittelwert
SA	Standardabweichung
SdM	Standardabweichung des Mittelwertes

Für die Betreuung bei Planung und Durchführung der Versuche sowie bei der Niederschrift der Arbeit danke ich meinem Doktorvater Herrn Professor Ewe und Herrn Professor Wanitschke. Auch den Probanden sowie den med. technischen Assistentinnen der 1. Med. Klinik, die sich für die Versuche zur Verfügung stellten bzw. bei der Analyse der Proben halfen, sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

LEBENS LAUF

Am 18. August 1955 wurde ich als erstes Kind des Versicherungsangestellten Hans Weber und seiner Ehefrau Christel, geb. Meuser, in Bad Ems geboren.

Von April 1962 bis März 1966 besuchte ich die Grundschule in Bad Ems und ab April 1966 das dortige Gymnasium, wo ich im Mai 1973 das Abitur ablegte.

Im Wintersemester 1973/74 nahm ich an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz das Studium der Chemie auf. Ab Sommersemester 1974 studierte ich dort Medizin.

Im Frühjahr 1976 bestand ich in Mainz die ärztliche Vorprüfung, im Frühjahr 1977 den ersten und im Frühjahr 1979 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Das praktische Jahr absolvierte ich von April 1979 bis März 1980 im akademischen Lehrkrankenhaus Kemperhof in Koblenz. Neben den Pflichtfächern Chirurgie und Innere Medizin belegte ich als Wahlpflichtfach Gynäkologie. Im April 1980 bestand ich den schriftlichen Teil des dritten Abschnitts der ärztlichen Prüfung und im Mai dieses Jahres den mündlichen Teil dieses Abschnitts, woraufhin mir am 29. Mai 1980 die Approbation als Arzt erteilt wurde.

Von September 1980 bis November 1981 leistete ich meinen Wehrdienst als Stabsarzt ab.

Im Oktober 1980 heiratete ich die Pädagogikstudentin Inge Höner.

Seit Dezember 1981 arbeite ich als Assistenzarzt im Herz-Jesu-Krankenhaus Dernbach, Westerwald, und beabsichtige mich zum Arzt für Allgemeinmedizin weiterzubilden.

